

TIBERIU MOLDOVAN

STELLA ANGHEL

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESEŢIALĂ

EDITURA MEDICALĂ

TIBERIU MOLDOVAN

Doctor în științe medicale
Șef de lucrări
Clinica medicală, Spitalul
Finanțe

STELLA ANGHEL

Doctor în științe medicale
Șef de lucrări
Clinica medicală, Spitalul
Finanțe



HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESEȚIALĂ



EDITURA MEDICALĂ, București, 1976



*„Despre hipertensiunea esențială
se poate spune mai ales ce nu
este, decât ce este“*

VOLHARD, 1931

CUPRINS

	<u>Pag.</u>
CUVÎNT ÎNAINTE	7
ETIOLOGIA ȘI EPIDEMIOLOGIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE	9
PATOGENIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE	26
<i>Mecanisme de reglare a tensiunii arteriale</i>	<i>30</i>
<i>Hemodinamica hipertensiunii arteriale</i>	<i>45</i>
<i>Compartimentele hidrice în hipertensiunea arterială esențială</i>	<i>48</i>
<i>Electrolitii în hipertensiunea arterială esențială</i>	<i>53</i>
<i>Elemente rare în hipertensiunea arterială esențială</i>	<i>58</i>
<i>Reactivitatea vasculară</i>	<i>59</i>
<i>Rolul rinichiului</i>	<i>62</i>
VISCERALIZAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE	78
CLINICA HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE	95
<i>Simptomatologia generală</i>	<i>95</i>
<i>Modificările fundului de ochi</i>	<i>97</i>
<i>Afectarea cardiacă</i>	<i>99</i>
<i>Afectarea sistemului nervos</i>	<i>101</i>
<i>Afectarea renală</i>	<i>103</i>
<i>Hipertensiunea arterială malignă</i>	<i>104</i>
<i>Stadializarea hipertensiunii arteriale esențiale</i>	<i>106</i>
<i>Forme clinice de hipertensiune arterială esențială</i>	<i>106</i>

	Pag.
DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESEN- ȚIALE	111
<i>Hipertensiunile prin exces de mineralocorticoizi</i>	<i>112</i>
<i>Hipertensiunea din feocromocitom</i>	<i>120</i>
<i>Hipertensiunea din afecțiunile parenchimatoase renale ..</i>	<i>121</i>
<i>Hipertensiunea din coarctația de aortă</i>	<i>123</i>
<i>Hipertensiunea sistolică</i>	<i>123</i>
<i>Planul de investigare a unui hipertensiv</i>	<i>124</i>
ISTORIA NATURALĂ ȘI PROGNOSTICUL	132
TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESEN- ȚIALE	139
<i>Mijloace terapeutice</i>	<i>139</i>
<i>Scheme terapeutice în hipertensiunea arterială esențială .</i>	<i>160</i>
<i>Tratamentul hipertensiunii arteriale necomplicate</i>	<i>161</i>
<i>Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale compli- cate</i>	<i>162</i>
<i>Influența tratamentului asupra prognosticului hiperten- siunii arteriale esențiale</i>	<i>165</i>



CUVÎNT ÎNAINTE

Hipertensiunea arterială este cea mai răspândită epidemie a timpurilor moderne, iar prin complicațiile sale specifice, cauza cea mai importantă de mortalitate. Se apreciază că aproximativ 10% din populație, iar peste vîrsta de 40 de ani 20% din populație suferă sau va suferi de hipertensiune arterială. Fiecare al cincilea individ este amenințat de această boală și de consecințele ei.

Dispariția epidemiilor din trecut, ca poliomiелita, holera, pesta, a permis dezvoltarea și răspîndirea acestui nou flagel. Aceasta și face ca, în ciuda prelungirii duratei medii de viață în jur de 70 de ani, șansele de viață ale unui individ la 40 de ani să nu se fi modificat cu nimic în ultimii 50 de ani.

O proporție de 10—15% din hipertensivi suferă de hipertensiuni vindecabile prin tratamente chirurgicale. Dat fiind marea răspîndire a bolii, numărul acestor cazuri nu este deloc neglijabil. De aceea, diagnosticarea și tratarea lor constituie un imperativ atît social, cît și uman.

În general, se poate afirma că jumătate din hipertensivi sînt asimptomatici sau au tulburări minime și nu știu de existența bolii. Dintre cei diagnosticați odată ca hipertensivi, jumătate nu fac nici un tratament, iar jumătate dintre cei care acceptă tratamentul nu îl fac corect. Deci, numai 1/8 din populația hipertensivă se bucură astăzi de progresele realizate de știința medicală privind tratamentul eficient al acestei boli.

Din aceste date reiese clar necesitatea organizării unor programe de depistare activă a bolnavilor, depistare care să fie urmată de un studiu diagnostic adecvat și de aplicarea unor măsuri terapeutice eficiente. Desigur că un astfel de program necesită eforturi și investiții, dar el este posibil și este justificat de efectele pe care hipertensiunea arterială esențială le determină pe plan social.

Desigur că sarcina organizării și punerii în aplicare a acestui program îi revine rețelei sanitare, prin organizarea unor centre de asistență a hipertensivilor. Depistarea bolnavilor trebuie să se desfășoare în toate unitățile sanitare, recomandându-se ca nici un bolnav, indiferent de natura afecțiunii pentru care îl solicită pe medic, să nu părăsească cabinetul medical fără a i se fi măsurat tensiunea arterială.

Un aspect important pe care-l furnizează cercetările moderne de epidemiologie a hipertensiunii constă în necesitatea tratamentului hipertensivilor asimptomatici și cu creșteri moderate ale valorilor tensionale. Din ce în ce mai mult se impune ca fiind necesar tratamentul fiecărui hipertensiv a cărui tensiune arterială diastolică depășește 90 mmHg.

În stadiul actual al cunoștințelor și posibilităților noastre, în majoritatea cazurilor tratamentul unui hipertensiv înseamnă un tratament pe tot restul vieții. Acest tratament reprezintă un efort și din partea bolnavului, privind atât organizarea regimului general de viață și activitate, a regimului alimentar, cât și luarea zilnică a unor medicamente — nu întotdeauna lipsite de efecte secundare. Este oare justificat acest tratament? Răspunsul, în lumina datelor furnizate de cercetarea medicală contemporană, este, fără îndoială, afirmativ. Tratamentul va trebui condus și controlat în primul rând de medicul de medicină generală, în colaborare cu specialistul, atunci când este cazul. Un rol important în această acțiune l-ar putea avea și cadrele medii, care ar trebui instruite și profilate în acest sens.

Este necesară o largă acțiune de educație sanitară, de sensibilizare și lămurire a opiniei publice, în general, asupra acestei probleme. Identificarea hipertensiunii arteriale ca primul și cel mai important factor de risc în dezvoltarea bolilor vasculare cerebrale și cardiace, prima cauză de mortalitate pe plan mondial, impune aceasta.

AUTORII

ETIOLOGIA ȘI EPIDEMIOLOGIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Ereditatea. S-a ajuns la un acord unanim asupra existenței unui factor ereditar în apariția hipertensiunii arteriale esențiale. Acesta a fost întrevăzut de mult timp de clinicieni, pe baza observațiilor privind agregarea familială a hipertensiunii. Pe baza unor statistici retrospective privind ascendența și rudele de gradul I ale bolnavilor, ca și a unor cercetări prospective urmărindu-se incidența hipertensiunii la descendenți, cercetările din ultimele decenii demonstrează, fără dubiu, că acest factor genetic este real. Un argument în acest sens este și frecvența mare a hipertensiunii la negrii din Africa de Vest și la descendenții lor din America Centrală și de Nord.

Problema influențelor genetice în rândul populațiilor de hipertensivi se ridică și în legătură cu tipul de hipertensiune indusă și cu importanța eventualilor factori de mediu asociați în exprimarea fenotipică a acestor influențe.

Cele două ipoteze care au dominat cercetările genetice în hipertensiune au fost aceea a lui Platt (2) — care inițial vorbea de transmitere de tip monogenic, ca o afecțiune de tip autozomal dominant — și a aceea a lui Pickering (1) — care susține o transmitere de tip poligenic cu acțiune și asociere independentă, afirmând că hipertensiunea este numai o variantă a unui parametru fiziologic indus genetic — valorile tensiunii arteriale —, similar cu talia. Hipertensivii ar reprezenta una din extremitățile unei curbe Gauss normale privind distribuția valorilor tensionale într-o populație. Deviația ar fi de ordin cantitativ, și nu calitativ. De aceea ar fi greu de separat în mod absolut hipertensivii de normotensivi pe baza valorilor tensionale, atunci când se ia în considerație o populație.

În ideea inițială a lui Platt ar exista două populații — una de normotensivi și alta de hipertensivi. Curbele de distribuție a valorilor tensionale ale hipertensivilor în tinerețe se suprapun aproape

pe curbele normotensivilor. Paralel cu creșterea valorilor tensionale odată cu vîrsta, cele două curbe tind să se separe din ce în ce mai mult, astfel explicîndu-se cele două vîrfuri ale curbelor de distribuție a valorilor tensionale ale unei populații randomizate (curbă bimodală).

Actualmente concepția lui Platt a fost modificată, în sensul că gena hipertensivă este incomplet dominantă, apărînd în acest fel nu două, ci trei populații :

1. Monozigoții pentru normotensiune, care nu moștenesc gena de la niciunul din părinți.

2. Heterozigoții pentru hipertensiune, care moștenesc gena numai de la unul dintre părinți și care vor avea o hipertensiune moderată.

3. Monozigoții pentru hipertensiune, care moștenesc gena hipertensivă de la ambii părinți și care vor avea o hipertensiune severă.

Aceste concepții se bazează pe cercetări privind ascendența hipertensivilor și incidența hipertensiunii la gemeni. Ele sînt parțial confirmate de lucrări mai recente (3).

De asemenea, un element interesant adus de cercetări mai noi este acela de transmitere genetică încrucișată între hipertensiune, arterioscleroză — coronariană în special —, obezitate, diabet.

Faptul că una dintre afecțiunile amintite apare cu incidență semnificativ crescută printre ascendenții și rudele de gradul I sau descendenții hipertensivilor ridică problema fie a existenței unor

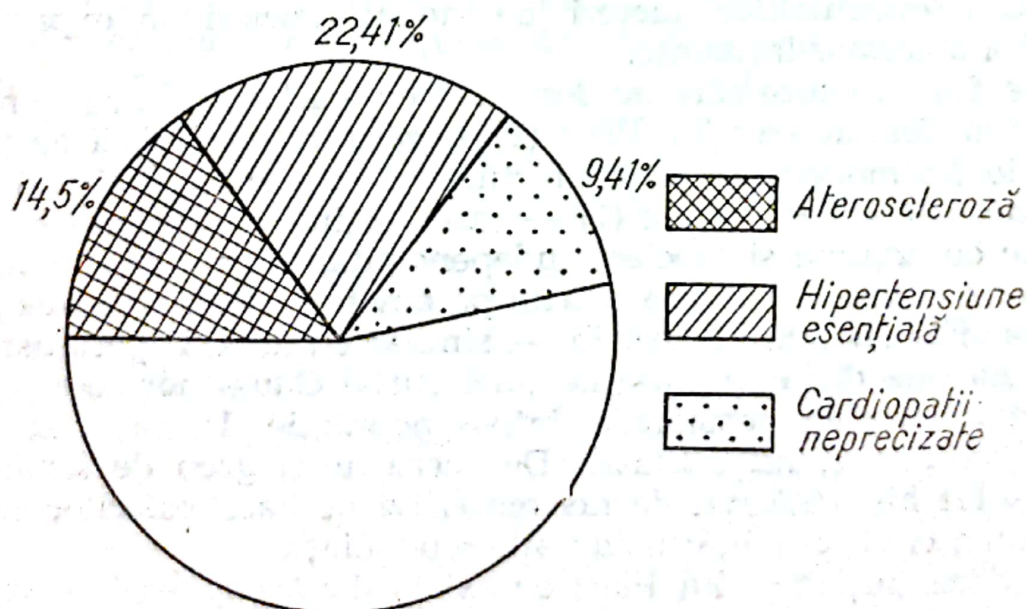


Fig. 1. — Frecvența antecedentelor patologice familiale la bolnavii hipertensivi (după Moga și colab.).

gene sau alele multiple, lincate, fie unei gene cu potențialități fenotipice variate, în funcție de condițiile de mediu sau de altă natură asociate (3). Acest fenomen de transmitere genetică încrucișată pentru afecțiunile amintite mai sus a fost semnalat și de cercetări efectuate în țara noastră (4).

În cercetările efectuate la noi în țară, Moga și colab. găsesc la hipertensivi o încărcare familială cu antecedente în proporție de 22,41%, cifră semnificativ mai mare decât la un lot-martor (6,63%). Valori similare au fost comunicate și de alții (fig. 1).

Rasa. De mai mult timp a fost semnalată o incidență crescută a hipertensiunii și a formelor severe ale bolii la populația de culoare din America de Nord. Întrucât cercetări mai vechi semnalează incidențe foarte mici ale hipertensiunii la populația de culoare din Kenya și Africa Răsăriteană, a existat tendința ca incidența crescută a hipertensiunii în America de Nord să fie pusă în legătură cu *stress*-ul vieții în condițiile unei civilizații industriale urbanizate. Cercetări ulterioare semnalează însă incidența crescută a hipertensiunii, chiar mai crescută decât în S.U.A., la populațiile de culoare din Africa de Vest, Congo, Liberia, Nigeria, la populațiile Bantu, la cele din insulele Bahamas (5), chiar la populații tribale. Întrucât populația de culoare din America Centrală și de Nord este descendentă acestor popoare, fenomenul statistic a căpătat o evidentă semnificație genetică. Dealtfel s-a dovedit că nu se poate vorbi de o distribuție geografică în incidența hipertensiunilor arteriale (6).

Hipertensiunea genetică la animale. În ultimele două decade s-a putut izola o hipertensiune genetică la animale. Este vorba de cel puțin 3 tulpini de șobolani cu hipertensiune spontană sau indusă prin administrarea de sare, și anume tulpinile din Noua Zeelandă studiate de Smirk și colab. (7), din Japonia studiate de Okamoto și Aoki (8) și din S.U.A. studiate de Dahl și colab. (9). În ultimul caz, este vorba de selectarea a 2 tulpini — una rezistentă în ce privește dezvoltarea unei hipertensiuni la administrarea de sare, iar cea de a doua sensibilă genetic la dezvoltarea unei hipertensiuni prin administrare de sare. Aceste tulpini au fost obținute prin încrucișare selectivă. Unele observații sugerează, pentru tulpina Dahl, că ar fi dependentă de existența a două, cel mult patru gene hipertensive. Observații asupra steroidogenezei la acești șobolani demonstrează existența unor anomalii genetice privind sinteza 18-HO-DOCA și a compusului B : primul este crescut și al doilea scăzut în cazul tulpinii sensibile. Această anomalie genetică și respectiv metabolică ar putea fi răspunzătoare pentru diferențele tensionale dintre tulpinile

rezistente și cele sensibile la aproximativ 16% din cazuri. Restul de 84% rămân a fi atribuite altor anomalii genetice (10).

Frecvență și răspîndire. Hipertensiunea arterială este una dintre afecțiunile cu cea mai largă răspîndire socială. Se admite că pînă la 10% din populație suferă de această afecțiune. În S.U.A. numărul hipertensivilor se apreciază la 20 de milioane. Dintre aceștia, numai

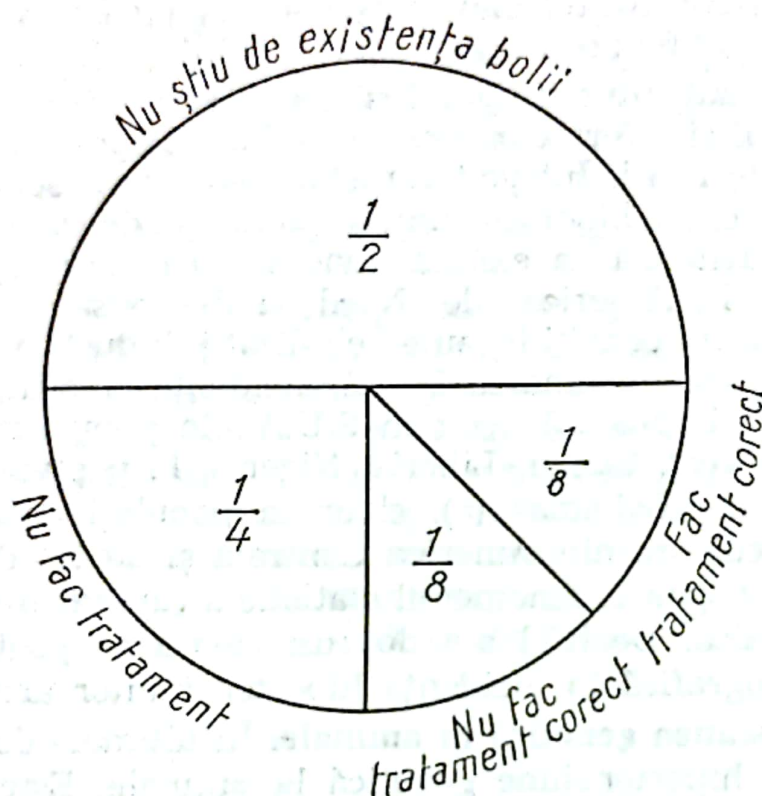


Fig. 2. — Populația hipertensivă.

jumătate știu de existența bolii lor, iar din aceștia numai jumătate fac tratament (fig. 2). În rîndul bărbaților și femeilor aparținînd grupei de vîrstă de la 45 la 54 de ani, hipertensiunea pare să afecteze 20% dintre ei (12). De aceea, depistarea activă a bolnavilor, tratamentul și dispensarizarea lor reprezintă o problemă organizatorică și economică de mare importanță. Se imaginează diverse metode organizatorice care să îmbine o eficiență acceptabilă cu un cost economic rațional. O sugestie, bazată pe o interesantă experiență personală, este crearea unor centre de depistare și tratament al hipertensiunii, conduse de cadre medii, cu pregătire profilată, sub dirijare medicală (11).

Rolul vîrstei. Este binecunoscut și unanim verificat faptul că frecvența hipertensiunii crește cu vîrsta, atîngînd valorile maxime la grupa de vîrstă cuprinsă între 50 și 60 de ani.

Într-un studiu longitudinal efectuat pe 1 056 de bărbați hipertensivi urmăriți de la vârsta de 24 la 54 de ani, Harlan și colab. (13) găsesc că valorile tensiunii arteriale cresc paralel cu vârsta, dar că fenomenul nu este valabil pentru toți indivizii. Majoritatea rămân cu valori sensibile aceleași, la unii valorile având chiar tendința să scadă. Urmărindu-se gradul de modificare a valorilor tensiunii sistolice sau diastolice nu s-a putut observa vreo segmentare a distribuției, aceasta prezentându-se în general ca o distribuție normală. Un fapt interesant este că cei cu valori tensionale joase la 54 de ani au prezentat o scădere față de valorile de la 24 de ani. Cei cu valori tensionale

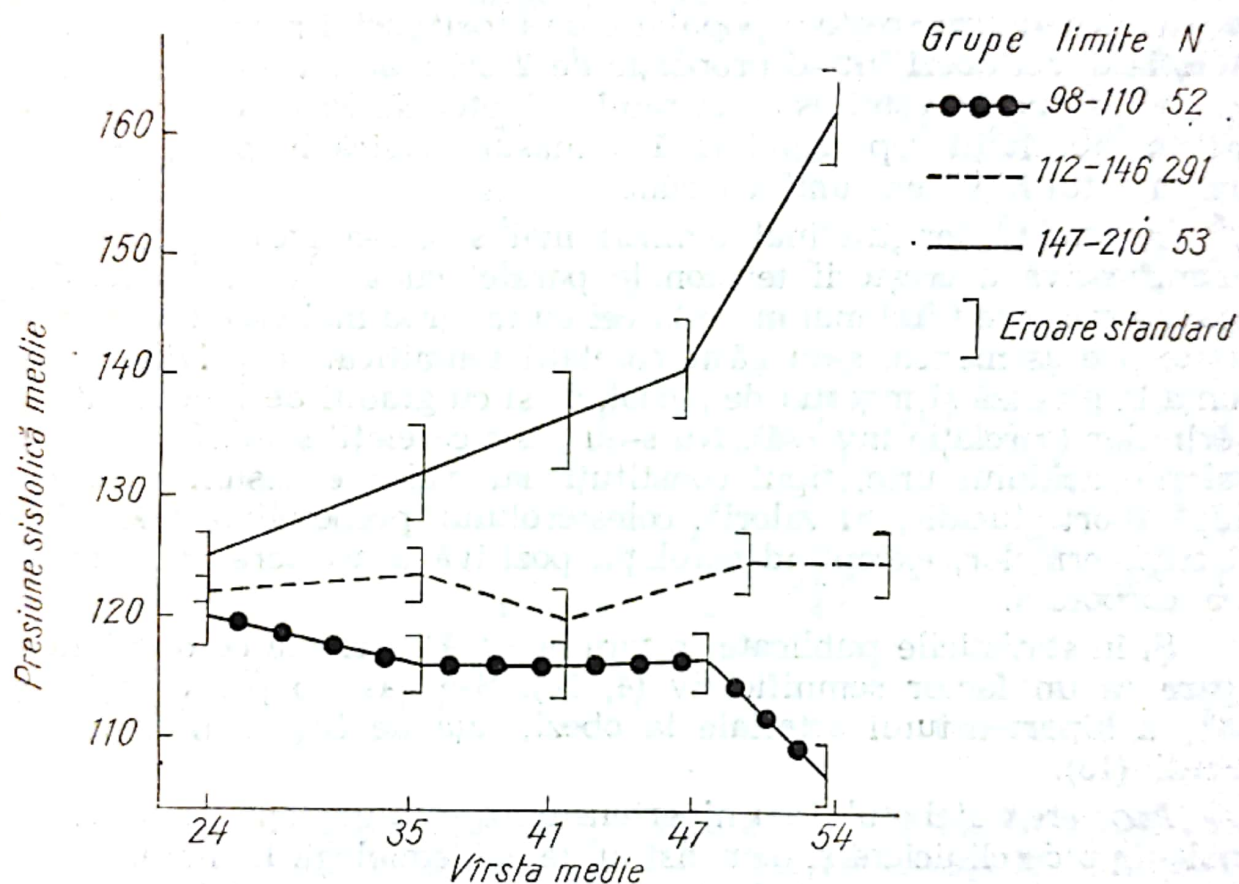


Fig. 3. — Evoluția tensiunii sistolice la trei grupe de bărbați grupați după valoarea tensiunii la 54 de ani (după Harlan și colab.).

mari la 54 de ani se înscriau încă de la 24 de ani în limita superioară a distribuției valorilor tensionale (fig. 3). La aceștia, creșterea tensională s-a accentuat progresiv cu vârsta. Cele mai mari creșteri tensionale s-au produs între 24 și 36 de ani. Reiese că vârsta, prin ea însăși, nu este un factor etiologic în hipertensiune, pentru că în majoritatea lor indivizii studiați rămân la aceleași valori tensionale

sau prezintă chiar tendință la scădere. Grupul hipertensiv devine aparent la 36 de ani și, la aceștia, cu cât modificările tensionale au fost mai mari, cu atât creșterile ulterioare vor fi mai mari. Aceste fapte sugerează un fel de mecanism de autoîntreținere și de auto-agravare a hipertensiunii arteriale. După 40 de ani hipertensiunea apare ca o boală cu prevalență mare, dar cu incidență mică.

Corelații cu obezitatea. Se observă o prevalență crescută a hipertensiunii la obezi, iar această prevalență tinde să crească proporțional cu gradul de obezitate, pentru fiecare sex. Se pare că nu numai hipertensiunea evidentă este în relație cu greutatea corporală, dar și că obezii inițial normotensivi dezvoltă ulterior o hipertensiune arterială într-o proporție crescută. Același lucru este observat și dacă se urmărește o populație de hipertensivi normoponderali. Aceștia devin obezi într-o proporție de 2 ori mai mare decât normotensivii. Cauza acestei asocieri rămâne ipotetică. Profilaxia și tratamentul obezității reprezintă însă o măsură logică în prevenirea și tratamentul hipertensiunii arteriale.

În studiul longitudinal amintit mai sus, s-a găsit o corelație semnificativă a creșterii tensionale paralel cu greutatea corporală, această creștere fiind mai mare la cei cu un grad mai crescut de obezitate. De asemenea, s-au găsit corelații semnificative privind toleranța la glucoză și ingestia de alcool, ca și cu gradul de longevitate a părinților (corelație inversă). Nu s-au găsit corelații semnificative cu valorile acidului uric, tipul constituțional, valorile insulinei serice după aport glucidic, cu valorile colesterolului, prebetalipoproteinelor și trigliceridelor, exceptând corelația pozitivă a acestora cu greutatea corporală.

Și în statisticile publicate în țara noastră asocierea cu obezitatea apare ca un factor semnificativ (4, 14). S-a găsit o prevalență de 38% a hipertensiunii arteriale la obezi, față de 5% la normoponderali (15).

Asocierea diabetului cu hipertensiunea este un fapt observat de mult timp de clinicieni și demonstrat de epidemiologi. La noi în țară, a fost găsită o prevalență de 45% a hipertensiunii la diabetici (16). Fenomenul invers — al creșterii prevalenței diabetului la hipertensivi — nu a fost însă remarcat. În cazul diabeticilor, fiind vorba de o populație selecționată cu preponderență din anumite grupe de vîrstă, prevalența crescută a hipertensiunii este dificil de interpretat. Un alt fapt care face interpretările și mai dificile este asocierea cunoscută dintre diabet și obezitate; prevalența crescută a hipertensiunii ar putea fi astfel secundară unei preponderențe a obezilor în rîndul populației diabetice.

Hipertensiunea ca factor de risc. În ce privește complicațiile privind visceralizarea hipertensiunii, aceasta corelează în general pozitiv cu valorile și gradul modificărilor tensiunii sistolice și mai ales ale celei diastolice (tabelele I și II). Nu se poate însă fixa o limită inferioară sub care hipertensiunea nu se visceralizează.

Tabelul I

Complicațiile hipertensiunii în funcție de valoarea presiunilor diastolice
(după Moyer)

	Presiunea diastolică							
	Subgrupa A (de la 100 la 120 mm Hg)		Subgrupa B (de la 121 la 140 mm Hg)		Subgrupa C (peste 140 mm Hg)		Total	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Bolnavi	34	100	55	100	44	100	133	100
Anomalii urinare	10	29	25	45	37	84	75	54
Anomalii ECG	26	76	34	62	39	89	99	74
Anomalii radiologice	14	41	30	55	36	82	80	60
Infarct în antecedente	1	3	0	0	2	5	3	2
Accident vascular cerebral în antecedente	3	9	11	20	12	27	26	20
Modificări ale fundului de ochi *								
Gradele I și II	26	76	36	65	14	32	76	57
Gradele III și IV	5	15	17	31	30	68	52	39
Insuficiența cardiacă **								
Gradul I	5	15	18	33	4	9	27	20
Gradul II	9	26	11	20	7	16	27	20
Gradul III	3	9	6	11	9	20	18	14
Gradul IV	1	3	2	4	1	2	4	3

* După Keith, Wagener și Barker.

** După criteriile A.H.A.

Chiar hipertensiunile moderate pot ajunge la visceralizări importante (fig. 4). Greutatea corporală, lipoproteinele, toleranța la hidrații de carbon sînt alți factori ce influențează gradul de visceralizare. Unele concluzii practice ce pot fi desprinse sînt: identificarea la o vîrstă tînră a celor cu valori tensionale la limita superioară a „normalului”; urmărirea îndeaproape a acestora între 24 și 36 de ani; urmărirea modului cum tolerează creșterea ponderală din punctul de vedere al comportării valorilor tensionale; identificarea altor factori de risc, cum ar fi toleranța la hidrocarbonate, lipemia etc. (13). Pe baza studiilor de la Framingham (17), în care a fost urmărită o populație de 5 209 băr-

Tabelul 11

Mortalitatea pe 12 ani în funcție de tensiunea diastolică la 1 329 de bărbați între 40 și 59 de ani (Peoples Gas Company Study, 1958–1970) (după Stamler)

Presiunea diastolică (în mm Hg) (1958)	Mortalitatea la ‰			
	Toate cauzele	Atingere cardiovasculară/renală	Morți subite	Ictus
< 80	109,6	53,1	8,3	12,5
80–89	137,4	75,0	34,0	19,3
90–99	184,9	97,6	38,4	21,0
100–109	201,0	120,8	33,8	27,1
> 110	518,6	217,5	34,6	114,4
90	124,8	64,7	22,1	16,6
> 90	220,3	118,5	39,3	31,6
Total	146,3	76,7	26,1	19,5

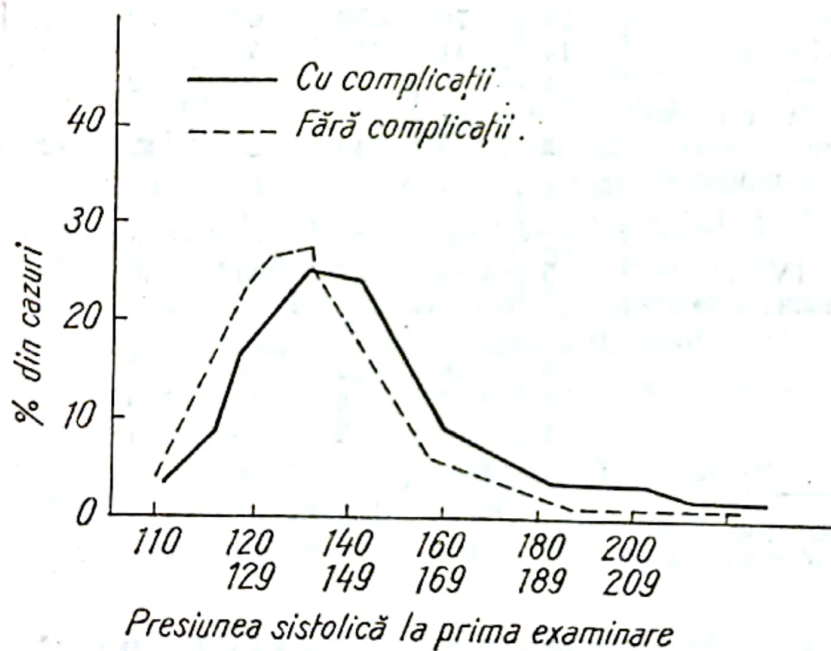


Fig. 4. — Distribuția valorilor tensionale sistolice la bărbați între 30 și 49 de ani, la prima examinare, în funcție de complicațiile survenite în 18 ani de urmărire, constatată prin studiul de la Framingham (după Kannel și Dawber).

bați și femei, hipertensiunea apare ca una din cauzele cele mai frecvente de morbiditate și factorul de risc major pentru dezvoltarea aterosclerozei coronariene, cerebrale, periferice, a insuficienței car-

diace globale. Hipertensivii fac aceste afecțiuni cu o incidență de aproximativ 3 ori mai mare decât normotensivii (fig. 5). Dintre hipertensivi 90% nu au o cauză clară a hipertensiunii lor, reprezentând

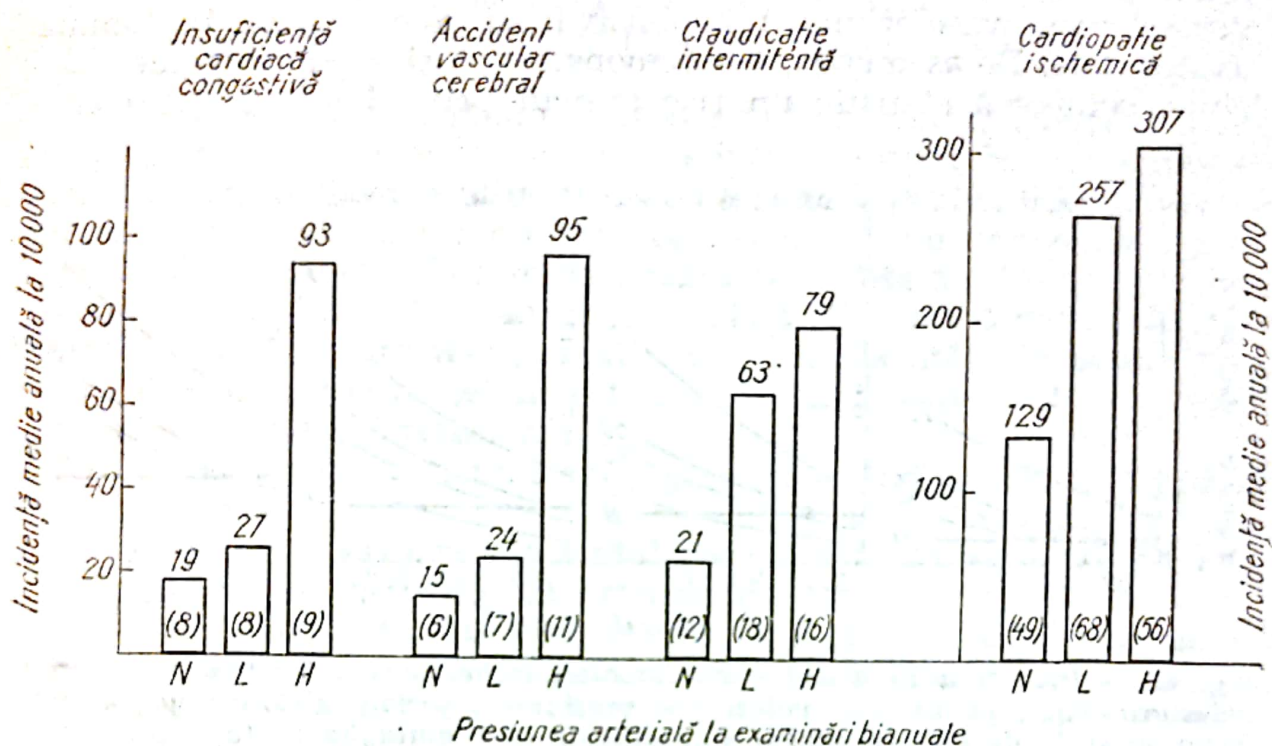


Fig. 5. — Incidența medie anuală a bolilor cardiovasculare, în funcție de valorile tensionale, la fiecare examinare bianuală la bărbați între 35 și 64 de ani, în cadrul studiului de la Framingham (după Shurtleff). (În paranteză numărul de cazuri).

N-normotensivi ; L-hipertensiune labilă ; H-hipertensiune instabilă).

grupa hipertensivilor „esențiali“. Studii prospective demonstrează că, la orice nivel al lipemiei, incidența aterosclerozei cerebrale și coronariene este direct proporțională cu valorile tensiunii arteriale (fig. 6). Chiar hiperlipemiile importante, atunci când sînt însoțite de valori tensionale normale, constituie un factor de risc relativ mic. Asocierea creșterii valorilor tensionale cu hiperlipemia este infaustă din punctul de vedere al riscului. Nici unul din factorii de risc cunoscuți nu depășește ca pondere rolul hipertensiunii arteriale, care acționează ca un factor independent. Toți ceilalți factori de risc asociați hipertensiunii influențează într-un procent redus incidența complicațiilor cardiovasculare. Riscul bolii coronariene rămîne mare chiar după excluderea din populația hipertensivilor a celor care prezintă asocierea cu obezitatea, guta, lipidele anormale, diabetul sau modificările electrocardiografice. S-a demonstrat că riscul de mortalitate și de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare nu este legat

numai de valorile diastolice, ci, chiar în măsură mai mare, de valorile sistolice. De aici una din concluziile importante pentru practică, și anume aceea că hipertensiunea sistolică nu este mai puțin nocivă. Tendința de a considera hipertensiunea sistolică (fenomen secundar aterosclerozei vaselor mari) inofensivă nu este corectă în lumina acestor date. De asemenea, s-a demonstrat că și tensiuni incidentale, labile, comportă statistic un risc crescut privind morbiditatea car-

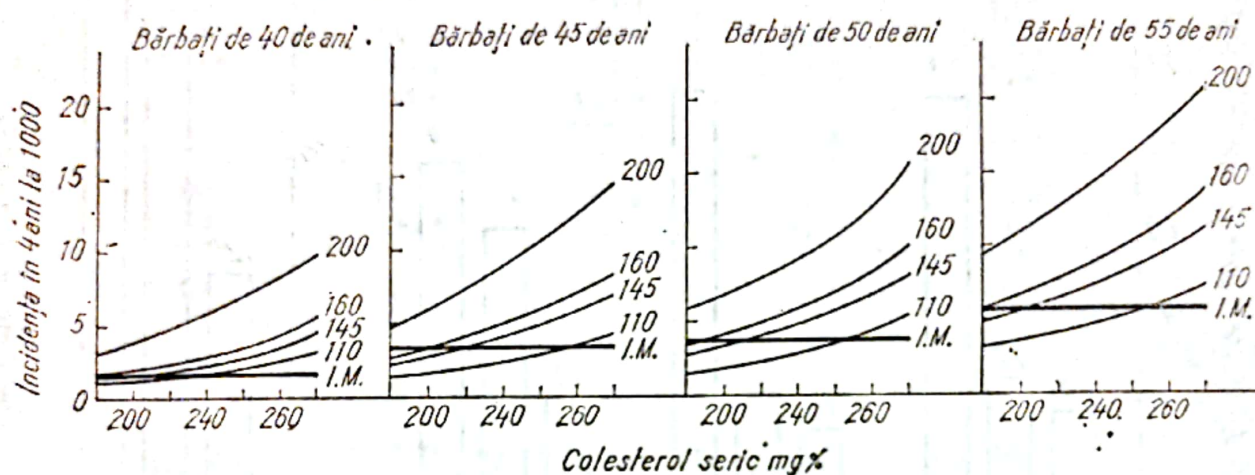


Fig. 6. — Incidența în 4 ani a cardiopatiei ischemice în funcție de valorile colesterolemiei, la diverse valori ale presiunii arteriale sistolice, la bărbați între 40 și 55 de ani, în cadrul studiului de la Framingham (după Gordon și Verter)

I. M. — Incidența medie

diovasculară și că practic nu este importantă identificarea hipertensivilor prin măsurarea așa-zisei tensiuni arteriale bazale.

Sexul. Toate datele tind să demonstreze că valorile tensiionale sînt mai mici la femei decît la bărbați la vîrste tinere. Această deosebire pare că se șterge începînd cu a cincea decadă. Comparativ cu bărbații, incidența hipertensiunii ar fi mai mică la femei în decadele a 4-a și a 5-a, ca să devină mai mare în decada a 6-a. Ea se asociază și cu o creștere a incidenței obezității la femei în această decadă.

Corelația cu valoarea hemoglobinei. S-a găsit o corelație semnificativă între valorile tensionale și valoarea hemoglobinei, hipertensiunea corelînd pozitiv cu aceasta. O interrelație între valoarea hemoglobinei, hematocritului și rezistența periferică este ușor de imaginat, dar substratul genetic sau de altă natură al acestui aspect rămîne de domeniul speculației.

Fumatul, clasa socială, profesiunea etc. Nu au fost găsite corelații semnificative cu fumatul, clasa socială, venitul, profesiunea, mediul urban sau rural. Între gradul de exercițiu

fizic și valorile tensionale există o modestă corelație inversă, la limita semnificației statistice. Efectul ar fi explicabil prin preponderența normoponderalilor în rândul populației fizic active.

Nu s-au găsit corelații cu profesiunea sau tipul de exercitare a ei.

Ca urmare a unor studii efectuate la noi în țară, Vlaicu și colab. (18) constată o frecvență crescută a hipertensiunii la cei cu profesiuni sedentare comparativ cu cei ce exercită profesiuni în care se depune un efort fizic, iar dintre cei cu profesiuni active, la cei cu aport caloric crescut. În lumina datelor publicate de Kannel și colab. pe baza studiului de la Framingham (17) ar fi fost interesant de știut dacă nu există o prevalență mai mare și a obezității la aceste grupuri, creșterea frecvenței hipertensiunii fiind astfel indirect determinată de factorul profesional.

Incidența hipertensiunii ar fi găsită corelînd negativ cu gradul de educație.

Nu se poate răspunde la faptul dacă *stress*-ul emoțional are vreo influență asupra incidenței hipertensiunii.

Distribuția hipertensivilor nu are nici o legătură cu fumatul, acesta rămînînd un factor de risc numai pentru moartea subită, infarctul de miocard, accidentele vasculare cerebrale și ateroscleroza periferică.

Consumul de cafea și alcool nu corelează cu incidența hipertensiunii.

Bazați pe un studiu privind hipertensiunea la indienii Papago, Strotz și colab. (19) demonstrează o creștere a morbidității prin hipertensiune în ultimii 30 de ani, paralel cu o creștere a standardului de viață, cu un consum sporit de sare, făină de grâu, cartofi, porumb, sub forma hidraților de carbon preparați culinar, cu o diminuare a gradului de muncă fizică. Aceste observații par a fi confirmate și de altele, care au la bază studii efectuate în țară pe comunități rurale din Andea (20).

Consumul de sare. Cercetări mai vechi au urmărit problema consumului de sodiu în relație cu incidența hipertensiunii arteriale. Este greu să se determine necesarul zilnic de sodiu al organismului. Se pare că atunci cînd funcțiile renale sînt bune, restrîngerea aportului de sodiu la valori minime (100—150 mg/zi), timp de ani, nu produce nici un fel de dezechilibru metabolic sau funcțional. Șobolanii cu aport sodic foarte scăzut (0,01%) în dietă par să se dezvolte normal, cu toate că procentul de supraviețuire a lor după a 15-a lună este diminuat (21). Pare că ingestia de sare ține mai mult de obicei și tradiție, de un fel de dependență dezvoltată istoric, cum ar fi consumul de cafea sau de alcool; sodiul ar fi un condiment,

nu un aliment. Judecînd după pierderi, organismul uman pierde cel mult 0,5 g NaCl/zi, atunci cînd nu transpiră. Consumul mediu de sare în societățile evolutive este de 10 g/zi.

Se știe de la începutul secolului că reducerea sării din alimentație influențează în bine majoritatea cazurilor de hipertensiune arterială. La populațiile hipertensive ar exista un consum și, respectiv, o eliminare crescută de NaCl în urină. Observații recente semna-

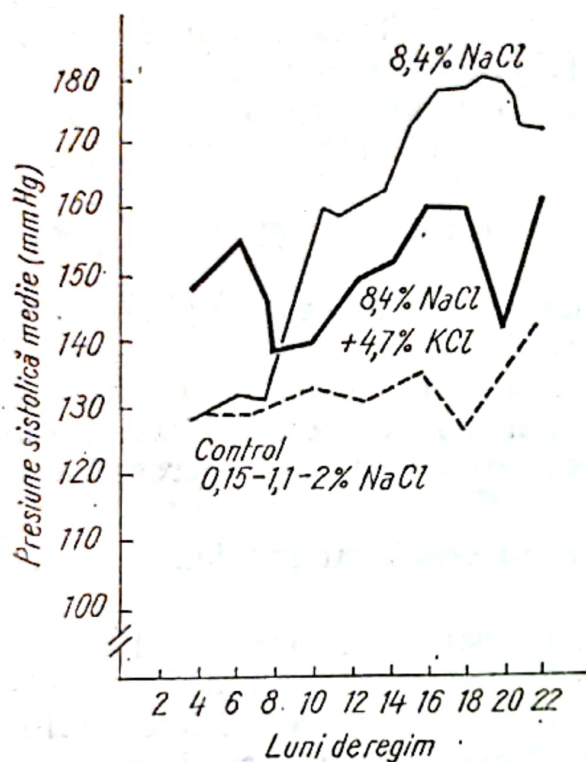


Fig. 7. — Presiunea arterială a șobolanilor la un regim cu 8,4% NaCl, cu sau fără suplimentare de KCl (după Meneely).

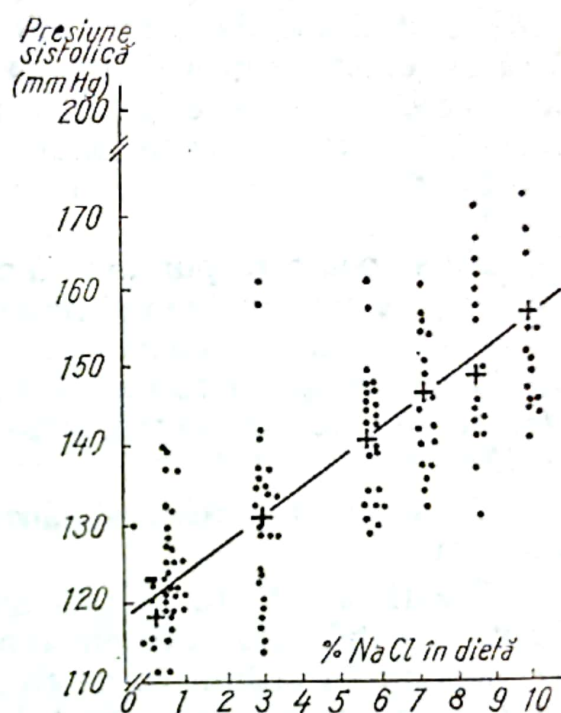


Fig. 8. — Relația dintre valorile tensionale sistolice și cantitatea de NaCl din dietă la șobolani, după 9 luni de regim (după Meneely).

lează că, în condiții egale de viață, hipertensivii au tendința de a consuma pînă la de patru ori mai multă sare în comparație cu normotensivii.

Se știe că pentru dezvoltarea unei hipertensiuni experimentale adausul de sare este fie obligatoriu, fie aditiv. Meneely (21) și colaboratorii săi au demonstrat experimental pe șobolani că ingestia cronică excesivă numai de sare induce cu timpul o hipertensiune arterială, care, prin complicațiile ei vasculare, mimează hipertensiunea esențială a omului (fig. 7 și 8). Aportul crescut de sare în dietă accentuează valorile tensionale ale șobolanilor cu hipertensiune spontană, dar lipsa sodiului din hrană nu înlătură hipertensiunea acestor

animale (9). Cercetări care au corelat consumul de sare cu valorile tensionale au arătat o incidență crescută a valorilor tensionale mari la cei cu consum crescut de sare.

Dahl și Love au urmărit incidența hipertensivilor, împărțind populația studiată în 3 categorii în funcție de consumul de sare: consum mic de sare (cei care nu pun niciodată sare în mâncare la masă), consum mijlociu de sare (cei care adaugă sare la masă, dacă

Tabelul III

Ingestia de sare și incidența hipertensiunii (după Dahl și Love)

Ingestia	Total subiecți		Hipertensivi	
	Nr.	% din total	Nr.	% din total
Consum mic	135	10,0	1	0,7
Consum mediu	630	46,8	43	6,8
Consum mare	581	43,2	61	10,5
Total	1 346	100,00	105	7,8

mîncarea pare nesărată) și consum mare de sare (cei care adaugă sare înainte de a gusta mîncarea). Frecvența hipertensiunii crește la grupurile cu consum mijlociu și mare de sare (tabelul III). Într-o comunitate rurală din Delta Dunării, cu o prevalență neobișnuit de înaltă a hipertensiunii, Steinbach și colab. au evidențiat o creștere semnificativă a conținutului în clorură de sodiu al apei potabile. Prevalența mare a hipertensiunii în Japonia a fost de asemenea pusă în legătură cu consumul crescut de sare (fig. 9).

S-a vorbit de rolul etiologic al sodiului în hipertensiunea esențială, rol care s-ar manifesta după un anumit număr de ani de ingestie sporită de sare (23). Aceasta ar explica și apariția hipertensiunii la vîrste mai înaintate.

Asocierea cu pielonefrita cronică. Lucrări mai vechi ale lui Longcope și Weise și Parker semnaleză frecvența mare a asocierii hipertensiunii cu pielonefrita cronică (tabelul IV). Mai recent, faptul a fost confirmat de unii autori, prevalența hipertensiunii la bolnavii cu pielonefrită cronică fiind apreciată la peste 66% din cazuri (24, 25). De asemenea, hipertensiunea arterială a fost găsită cu o frecvență mai crescută în antecedentele bolnavilor cu pielonefrită cronică și hipertensiune, decît la cei cu pielonefrită fără hipertensiune. S-a semnalat o prevalență de peste 15% a pielonefritei cronice la bolnavii cu hipertensiune malignă. Aceste date par să fie puse în

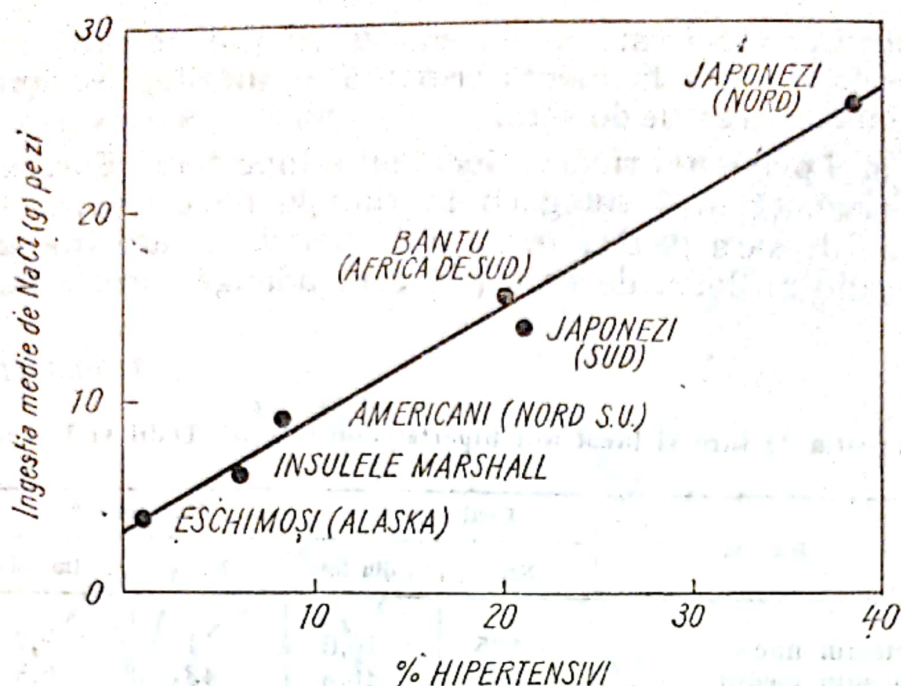


Fig. 9. — Corelația dintre ingestia de sare și prevalența hipertensiunii în diferite zone geografice și la diferite rase (după Knudsen și Dahl).

Tabelul IV

**Prevalența hipertensiunii la bolnavi cu cistite și pielonefritice
(după P. Kincaid-Smith)**

Longcope, 1937	55
Weise și Parker, 1939	75
Platt și Dawson, 1950	58
Kincaid-Smith, 1955	67
Brod, 1956	60
Grieble și Jackson, 1960	23—38 (serii clinice-autopsie)
Kleeman, Hewitt și Guze, 1960	44—70 (serii clinice-autopsie)
Bengtsson, 1962	47
Hodson și Wilson, 1965	36
Heale, 1971	47
Kincaid-Smith, 1973	50

discuție de alte cercetări recente, care, plecând de la analiza diagnostică mai aprofundată a cazurilor cu pielofrită cronică, găsesc o incidență crescută a hipertensiunii numai la acele cazuri care prezintă totodată leziuni morfologice cicatriceale renale importante, demonstrabile urografic. Incidența hipertensiunii la pielonefriticii cronici cu urografie normală pare să fie minimă (tabelul V). Problema

Tabelul V

**Frecvența hipertensiunii la bolnavi cu sau fără cicatrice
pielonefractice demonstrabile urografic
(după P. Kincaid-Smith)**

	Nr.	Nr. cazuri cu valori tensionale 140/90 mm Hg
Fără cicatrice	51	3 (5,9%)
Cu cicatrice	58	29 (50%)

care se ridică este dacă hipertensiunea este o consecință a leziunii renale sau dacă hipertensiunea este anterioară și predispune la dezvoltarea unei pielonefrite cronice. Prin studii experimentale s-a căutat să se afle dacă pielonefrita cronică indusă la animale se însoțește de hipertensiune și, cu toate datele contradictorii, concluzia este că trebuie să fie compromisă o mare parte din parenchimul renal pentru ca să apară hipertensiunea.

Pe de altă parte, nu s-a putut încă trage o concluzie sigură cu privire la supoziția că animalul cu hipertensiune experimentală ar fi mai susceptibil să dezvolte o infecție renală (26).

Într-o afecțiune inflamatorie renală unilaterală cu hipertensiune, urmată de normalizarea tensiunii după nefrectomie, rolul patogen al rinichiului este clar. În ce privește hipertensiunea bolnavilor cu pielofrită cronică bilaterală, problema interrelației patologice rămâne deschisă.

Hipertensiunea din cursul sarcinii. Hipertensiunea gravidelor poate fi expresia fie a unei disgravidii, fie a unei suferințe anterioare a aparatului cardiovascular sau renal care se însoțește de hipertensiune.

La vârste tinere și la primipare, este vorba de obicei de o disgravidie, însoțindu-se de triada clasică: hipertensiune, albuminurie, edeme. Biopsiile renale au demonstrat leziuni aproape specifice, o endotelioză glomerulară cu depunere de fibrină sau fibrinogen, cu blocarea lumenului capilar (27). Membrana bazală este intactă. Nu se cunoaște cauza acestor leziuni, care însă sînt reversibile odată cu eliminarea produsului de concepție.

Diagnosticul diferențial cu hipertensiunea esențială sau secundară renală este uneori foarte greu pentru cazul dat, mai ales că hipertensiunea din disgravidie se poate suprapune pe o afecțiune hipertensivă independentă. Anamneza, controlul clinic, evoluția după golirea uterului sînt elemente de diagnostic diferențial.

Hipertensiunea și anticoncepționalele orale. În 1967, Laragh și colab. (28) și Woods (29) semnalează incidența crescută a hipertensiunii la femeile care utilizează anticoncepționale orale. Frecvența acestei hipertensiuni a fost apreciată de unii autori la 15—20% din cazuri, unele cu evoluție malignă. Hipertensiunea poate apărea după peribade mai lungi — de săptămâni sau luni — de consum al medicamentelor și este de obicei reversibilă la oprirea administrării. S-au descris modificări ale sistemului renină-angiotensină la aceste bolnave, în sensul creșterii angiotensinogenului și activității reninice plasmatice. Nu se poate stabili însă legătura dintre aceste modificări biochimice și geneza hipertensiunii, ele fiind deopotrivă întâlnite și la femeile normotensive care folosesc anticoncepționale orale (30).

BIBLIOGRAFIE

1. Pickering, G. — High Blood Pressure, Grune & Stratton, New York, 1968.
2. Platt, R. — The Natural History and Epidemiology of Essential Hypertension, *Practitioner*, 193 : 5, 1964.
3. Thomas, C. B. — Genetic Pattern of Hypertension in Man, În : (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.) „Hypertension : Mechanisms and Management“, Grune & Stratton, New York, 1973.
4. Moga, A., Cucuianu, M., Orha, I., Vlaicu, R. — Hipertensiunea arterială și ateroscleroza, Ed. Acad. R.S.R., București, 1970.
5. Moser, M. — Epidemiology of Primary Hypertension with Particular Reference to Racial Susceptibility. În : „Hypertension : The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease“ (sub red. Moyer, J. H.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1959.
6. Schroeder, H. A. — Hypertension in The Orient. În : „Hypertension : The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease“ (sub red. Moyer, J. H.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1959.
7. Smirk, F. H., Hall, W. H. — Inherited Hypertension in Rats, *Nature* (Lond.), 182 : 727, 1958.
8. Okamoto, K., Aoki, K. — Development of A Strain of Spontaneously Hypertensive Rats, *Jap. Circulat. J.*, 27 : 282, 1963.
9. Dahl, L. K., Heine, M., Tassinari, L. — Role of Genetic Factors in Susceptibility to Experimental Hypertension Due to Chronic Excess Salt Ingestion, *Nature* (Lond.), 194 : 480, 1962.
10. Rapp, J. P., Dahl, L. K. — Inheritance of 18-Hydroxydeoxycorticosterone Formation in Genetic Hypertension in Rats. În : „Hypertension : Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. A.), Grune & Stratton, New York, 1973.
11. Finnerty, F. A. Jr. — The Hypertension Problem : What We Can Do about It, *Circulation*, 48 : 681, 1973.
12. Stamler, J., Stamler, R., Pullman, T. N. — The Epidemiology of Hypertension, Grune & Stratton, New York, 1967.
13. Harlan, W. R., Oberman, A., Mitchell, R. E., Graybiel, A. — A 30-Year Study of Blood Pressure in A White Male Cohort. În : „Hypertension : Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.

14. Ion, I. C., Andronescu, M., Țarălungă, I., Taingiu, L., Rizescu, M., Dumitriu, M., Stanciu, T., Popescu, E. — Cercetări privind epidemiologia hipertensiunii arteriale, Al III-lea Congres național de medicină internă, București, 1974.
15. Dumitrescu, C. — Cercetări asupra hipertensiunii arteriale din obezitate, Al III-lea Congres național de medicină internă, București, 1974.
16. Mincu, I., Leon, A., Ionescu-Tirgoviște, C. — Studiu privind incidența hipertensiunii arteriale în diabet, Al III-lea Congres național de medicină internă, București, 1974.
17. Kannel, W. B., Dawber, T. R. — Hypertensive Cardiovascular Disease: The Framingham Study. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. A.), Grune & Stratton, New York, 1973.
18. Vlaicu, R., Popescu, T. A., Macavei, E., Moraru, G., Rațiu, I., Popescu, N., Ilea, V., Zamora, C., Zdrenghia, D. — Studiu transversal privind prevalența hipertensiunii arteriale în diverse colectivități, Al III-lea Congres național de medicină internă, București, 1974.
19. Strotz, C. R., Shorr, S. I. — Hypertension in The Papago Indians, *Circulation*, 48, 1299, 1973.
20. Zăgreanu, I., Olinic, N., Duncea, C., Nedelcu, St. — Evoluția prevalenței hipertensiunii arteriale în mediul rural (studiu comparativ la 15 ani), Al III-lea Congres național de medicină internă, București, 1974.
21. Meneely, G. R. — The Effect of Salt and Other Electrolytes in Hypertension. In: „Hypertension: The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease“ (sub red. Moyer, L. H.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1959.
22. Schechter, P. J., Horwitz, D., Henkin, R. S. — Sodium Chloride Preference in Essential Hypertension, *J. Amer. med. Ass.*, 225, 1311, 1973.
23. Dahl, L. K. — Possible Role of Chronic Excess Salt Consumption in the Pathogenesis of Essential Hypertension, *Amer. J. Cardiol.*, 8, 571, 1961.
24. Kincaid-Smith, P. — Vascular Obstruction in Chronic Pyelonephritic Kidneys and Its Relation to Hypertension, *Lancet*, II:1263, 1955.
25. Brod, J. — Chronic pyelonephritis, *Lancet*, I:973, 1956.
26. Heptinstall, R. H. — Experimental Pyelonephritis and Hypertension. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red.: Onesti, G., Kim, E. K., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
27. Vassali, P., Morkis, R. H., McCluskey, R. T. — The Pathogenic role of Fibrin Deposition in The Glomerular Lesions of Toxemia of Pregnancy, *J. exp. Med.*, 118:467, 1963.
28. Laragh, J. H., Sealey, E. J., Ledingham, J. G. Y., Newton, M. A. — Oral Contracept., *J. Amer. med. Ass.*, 201:918, 1967.
29. Woods, J. N. — Oral Contraceptives and Hypertension, *Lancet*, II:653, 1967.
30. Ganguly, A. — Oral Contraceptive Agents and Hypertension. In: „Hypertension: Mechanism and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer H. J.), Grune & Stratton, New York, 1973.

PATOGENIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Elemente de reologie și metode de măsurare a tensiunii arteriale. Noțiunea de hipertensiune arterială este legată de apariția manometrului, el însuși rezultat al dezvoltării fizicii în secolele al XVIII-lea — al XIX-lea.

Primele măsurători ale tensiunii arteriale au fost făcute de către Stephen Hales, în 1733, pe cale sîngerîndă la animal.

Din aplicarea datelor de hidrodinamică la fiziologie, s-a cristalizat modelul fiziologic al sistemului circulator la animal și om. A devenit evident faptul că, pentru explicarea fenomenelor legate de circulația sîngelui în vase, studiul trebuie să se adreseze cordului și debitului cardiac, volumului sanguin, viscozității sanguine și pereților vasculari — atît sub raportul structurilor musculoelastice, cît și sub raportul lungimii și suprafeței de secțiune.

Aplicarea binecunoscutei legi a lui Hagen-Poiseuille la circulația sîngelui a evidențiat, teoretic, importanța deosebită a suprafeței de secțiune a patului vascular și importanța jocului vasomotor. Exprimarea matematică a acestei legi

$$D = (P_A - P_B) \frac{\pi}{8 \mu l} R^4$$

(în care D este debitul, $P_A - P_B$ este gradientul de presiune, μ viscozitatea sîngelui, l lungimea vasului și R raza acestuia) permite calcularea rezistenței la scurgere a coloanei sanguine. Aceasta rezultă din raportarea presiunii (forței motrice) la debitul rezultat, deci :

$$R_c = \frac{P_A - P_B}{D} = \frac{P_A - P_B}{(P_A - P_B) \frac{R}{8 \mu l}} = \frac{8 \mu l}{R^4}$$

Jocul vasomotor, influențînd raza, induce modificări de ordinul puterii a patra în rezistența la scurgere. De aici s-a putut deduce teoretic și demonstra experimental că segmentul decisiv al menținerii valorii tensiunii arteriale în circulația sistemică, ca și în cea pulmonară, este arteriola, vas cu pereți musculari. Circa 55—60% din ceea ce numim rezistență periferică sînt realizate de arteriolă (fig. 10). Arteriola este aceea care face demarcația între cele două sisteme circulatorii — cel cu presiune înaltă, al circulației arteriale, și cel

cu presiune joasă, al circulației capilare și venoase. Primul cuprinde circa 20—25% din volumul sanguin, restul masei sanguine aflându-se în cel de-al doilea sistem. Valoarea totală a rezistenței periferice se calculează din rapor-

tarea presiunii medii la debitul cardiac, după formula $R = \frac{P_m}{DE}$, exprimarea

putîndu-se face în unități convenționale (definite ca raportul dintre presiunea unei coloane de mercur de 1 mm la un flux regulat de 1 l/m, deci mm Hg.m.l⁻¹) sau absolute (raportul dintre presiunea de 1 dynă/cm² la un flux rezultat de 1 cm³/sec., deci dyne.sec.cm⁻⁵).

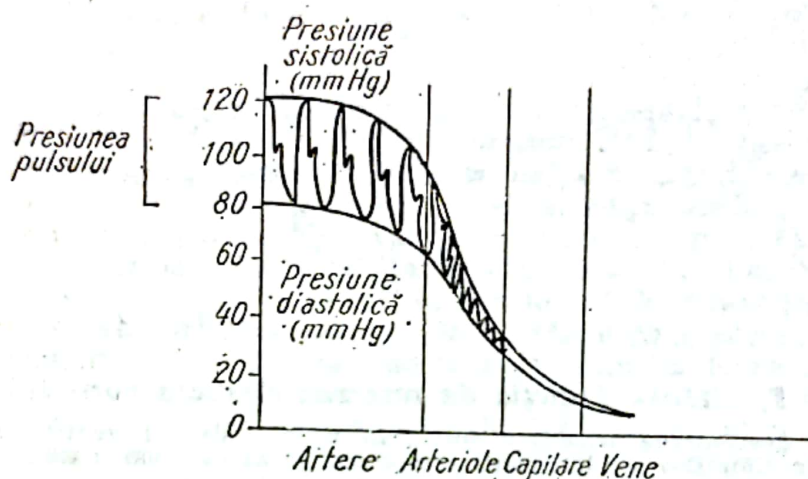


Fig. 10. — Gradientul de presiune în sistemul circulator (după Taylor).

Valoarea rezistenței periferice sistemice totale normale este de 1130 dyne.sec.cm⁻⁵ ± 178. Cea mai mare parte a rezistenței periferice a sistemului circulator este dată de arteriolele mușchilor și de cele din circulația splanhnică.

Valorile tensionale sînt influențate și de variațiile volemiei și ale vîscozității sanguine, în esență ale hematocritului. În domeniul fiziologic, rolul acestor factori în inducerea variațiilor tensionale este minim, datorită echilibrului mediului intern. În situații patologice însă vom putea întîlni alterarea unuia sau altuia dintre ei, cu modificări importante ale valorilor tensionale și cu evidente consecințe hemodinamice.

Imaginea tensiometrelor cu citire indirectă a tensiunii arteriale — mai întîi prin metoda palpatorie sau cea a *flush*-ului, pe urmă prin auscultarea zgomotelor —, descrise de Korotkoff, von Basch, Riva-Rocci, Marey și Potain, a făcut posibilă citirea în serie a valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice, ele reprezentînd exprimarea manometrică a activității ritmice de propulsare a sîngelui de către cord. Valoarea tensiunii sistolice corespunde apariției zgomotelor Korotkoff. Față de presiunea măsurată intraarterial, tensiunea sistolică citită astfel este în medie cu 5 mm Hg mai scăzută. Au existat discuții privind valoarea presiunii diastolice. Se pare că modificarea tonalității zgomotelor Korotkoff ar semnaliza diastolica, dispariția lor făcîndu-se ceva mai jos, comparativ cu măsurarea intraarterială. Totuși O.M.S. recomandă

stabilirea diastolice la dispariția completă a zgomotelor Korotkoff, pentru a se elimina elementele subiective de interpretare.

Principiul măsurării indirecte a tensiunii arteriale se bazează pe exercitarea unei compresiuni pe arteră, care obliterează fluxul sanguin. Aceasta se realizează printr-o pernă de cauciuc elastic, în care se insuflă aer, îmbrăcată într-o manșetă inextensibilă. Ocluzia și respectiv stenozarea arterei induc oscilații ale presiunii din manșetă, amplitudinea acestora variind în funcție de valoarea compresiunii exercitate. Aceste oscilații sînt legate de valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Dimensiunea standard a pernei de cauciuc este 22—26 cm lungime și 13 cm lărgime. S-a propus ca lungimea

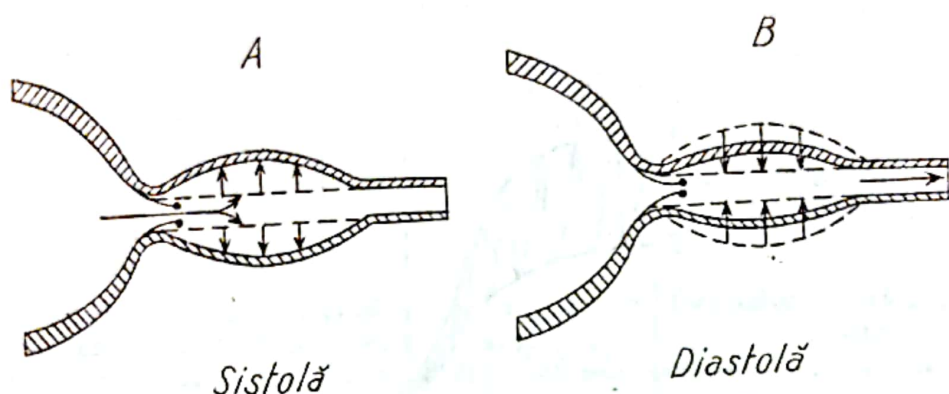


Fig. 11. — Funcția de rezervor elastic a aortei.

(A — destinderea pereților aortei în timpul sistolei ventriculare;
B — în timpul diastolei, sângele este propulsat de elasticitatea pere-
telui aortic (după Rein).

pernei să reprezinte 40% din circumferința membrului la care se face măsurătoarea. S-a sugerat ca pentru înlăturarea erorilor să se folosească lungimea de 30 la 40 cm, evitându-se astfel ca perna să fie la distanță prea mare de artera comprimată. Chiar și așa, la obezi, citirea tensiunii arteriale este incertă, erorile pentru tensiunea diastolică fiind cu 10—20 mm Hg mai ridicate, comparativ cu valoarea intraarterială.

Diferențiala sistolă-diastolă este condiționată de valoarea volumului-bătăie și de elasticitatea pereților marilor vase, de funcționare a ceea ce s-a numit rezervorul elastic, reprezentat de aortă și vasele mari arteriale cu structură elastică ale circulației din extremități (Windkessel¹). Funcția de rezervor elastic a acestor vase tinde să amortizeze oscilațiile regimului tensional din circulație, realizînd în același timp un flux sanguin continuu în vasele distale și capilare (fig. 11).

O noțiune abstractă, dar de reală valoare în cercetarea fenomenelor hemodinamice, este presiunea arterială medie, care poate fi calculată prin integrarea matematică a oscilațiilor tensionale sistolice și diastolice. Integrarea poate fi realizată prin calculul planimetric al curbei tensionale sau, mai nou, prin integrarea electronică, rezultat al introducerii largi în cercetările de fiziologie și în clinică a unor *transducere* electromagnetici, practic lipsiți de inerție mecanică.

O formulă simplificată pentru calculul aproximativ al presiunii medii este :

¹ Cameră de egalizare a presiunilor la pompe.

$$P_m = P_d + 1/3 (P_s - P_d)$$

în care P_m este presiunea medie, P_d presiunea diastolică și P_s presiunea sistolică.

Una dintre metodele de certă valoare pentru măsurarea tensiunii arteriale este oscilometria. Cel mai bine este să se utilizeze 2 manșete : prima insuflată la o presiune peste valoarea sistolică, a doua la 40 mm Hg și menținută constantă. Prin decompresia progresivă a primei, oscilațiile peretelui arterial se transmit celei de a doua manșete, putând fi înregistrate grafic. Primele oscilații, mici, sînt supramaximale ; în momentul sistolică apar oscilații cu amplitudine brusc mai mare. Reducerea bruscă a amplitudinii oscilațiilor indică diastolicea. Unii au afirmat că oscilațiile de amplitudine maximă ar reprezenta presiunea medie. Dacă acest lucru ar fi dovedit, atunci metoda oscilometrică ar fi singura dintre cele nesîngerînde care ar permite obiectivarea presiunii medii.

Metodele moderne de măsurare a valorilor tensionale urmăresc posibilitatea monitorizării în timp a valorilor presiunilor sistolice, diastolice și medii. Pe cale sîngerîndă, direct, acest fapt este realizabil prin utilizarea unui *transducer* electromagnetic, cu cateterizarea unei artere. Există și posibilitatea înregistrării indirecte permanente a valorilor tensionale prin dispozitive portabile, cu citirea ulterioară sau simultană prin radio, la distanță. Se asigură astfel înregistrarea valorilor tensionale în momentul de *stress* psihoemoțional, efort fizic, profesional etc. Procedul cu largă răspîndire este cel al manșetei cu presiune constantă. El realizează detectarea zgomotelor Korotkoff cu microfoane ultrasensibile montate în manșetă, care este insuflată și decompresată intermitent, alternativ. Corelarea traseului de înregistrare al microfonului cu electrocardiograma permite identificarea zgomotelor Korotkoff, care vin la 300 msec. după unda R. Tensiunea sistolică medie se citește cînd pentru 50 de bătăi cardiace se înregistrează 14—36 de zgomote Korotkoff. Cînd numărul zgomotelor înregistrate este sub 14, respectiv peste 36, presiunea din manșetă se ajustează automat cu 4 mm Hg mai sus, respectiv mai jos, pînă la realizarea a aproximativ 50% zgomote Korotkoff la 50 de bătăi cardiace. În același fel se poate citi și tensiunea diastolică medie.

O altă metodă este ultrasonografia Doppler în aplicațiile privind citirea tensiunii arteriale la nou-născut sau în stări de perfuzie sanguină diminuată, ca în șoc, cînd zgomotele Korotkoff sînt foarte slabe sau nu se aud. Principiul se bazează pe înregistrarea indirectă a oscilațiilor peretelui arterial, care modifică frecvența undei de ultrasunet reflectate (efect Doppler).

În metoda tonometrică se plasează un *transducer* pe traiectul unei artere. Mișcările acestuia induse de peretele arterial pot fi înregistrate și calibrate proporțional cu valorile tensiunii arteriale. Avantajul ar fi că permite o monitorizare continuă, indirectă, a presiunii arteriale, pe cale nesîngerîndă. Dezavantajul, ca și în cazul ultrasonografiei, este faptul că segmentul pe care se aplică *transducer*-ul trebuie să fie nemișcat, altfel curba nu se mai poate interpreta.

S-a propus o metodă de măsurare a tensiunii arteriale prin urmărirea modificării vitezei de propagare a undei pulsatile între sistolică și diastolică. Se măsoară de fapt timpul în care unda pulsatilă parcurge distanța dintre 3 manșete independente, așezate una lîngă alta pe braț. Diastolicea se citește atunci cînd timpul dintre 2 manșete este sub 1 msec.

O dificultate reprezintă și astăzi înregistrarea și monitorizarea indirectă a valorilor tensionale diastolice și medii la animalele de laborator, în experiment cronic, mai ales la animalele mici, cum sînt șobolanii, atît de mult

Cercetări folosind așa-zisa condiționare operantă, în care condiționarea impune un șir de răspunsuri comportamentale specifice, demonstrează creșteri ale tensiunii arteriale la maimuțe, creșteri care se mențin cronic chiar și atunci când animalele nu mai sînt supuse experimentului. În primele ore, tensiunea arterială crește prin creșterea debitului cardiac, pentru ca pe urmă să crească rezistența periferică. S-au observat modificări ale valorilor tensiionale condiționabile la stimuli externi. Se pot induce la animal și la om modificări tensionale în ambele sensuri — fie creștere, fie descreștere — prin asocierea acestor modificări cu stimuli condiționali. S-au realizat scăderi condiționate ale tensiunii arteriale și la hipertensivii esențiali. Au fost descrise tipuri psihosomatice de hipertensivi, aceștia caracterizîndu-se prin impulsivitate și agresivitate reprimată și controlată prin voință, prin vioiciune, atenție, eficiență, inteligență. Ținînd seama de aceste caracteristici, s-a afirmat că „hipertensivii fac istoria”. Ei s-ar găsi într-o stare cronică de tensiune psihologică. Ar fi posibilă diagnosticarea hipertensivilor, într-un procent ce atinge semnificația statistică, prin interviu psihologic, fără cunoașterea valorilor tensionale, prin individualizarea tipului psihologic (2, 3).

Toate acestea atestă rolul important, dar încă insuficient cunoscut, al etajelor superioare ale sistemului nervos central în reglarea valorilor tensionale. Alterarea valorilor tensiunii arteriale în leziunile sistemului nervos central ce țin de patologia tumorală, infecțioasă sau traumatică a acestuia constituie un argument indirect în acest sens.

Rolul baroreceptorilor. O atenție deosebită a căpătat problema baroreceptorilor vasculari, un mare efort de cercetare investindu-se în aprofundarea fiziologiei acestora.

Încă de la începutul acestui secol, Siciliano și Pagano au întrevăzut rolul bifurcației carotidiene în receptarea semnalelor privind valorile tensionale. Lucrările ulterioare ale lui Heymans și Bouckaert au dovedit rolul baroreceptorilor sinusului carotidian în reglarea valorilor tensionale. Astăzi se știe că acești receptori sînt de fapt niște tensioreceptori parietali („*stretch receptors*”), influențați indirect de variațiile presiunii din lumenul vascular. Rolul acestei formațiuni în reglarea tensională a fost sintetizat în termenul de „barostat”, conceput ca un circuit închis cu *feed-back* negativ.

Multe ipoteze au fost atacate în sensul demonstrării modificării de sensibilitate a acestor receptori în diverse stări hiper- sau hipotensive, vorbindu-se de o reasezare a barostatului, în sensul menținerii funcției sale de reglare normală, dar la praguri mai



înalte ale tensiunii arteriale (4). Modificarea reacțiilor sinusului carotidian ține de prezența regimului tensional crescut, așa cum au arătat cercetările lui Kezdi pe câine, cu unul dintre sinusurile carotidiene protejat prin anastomoză cu vena jugulară. Cauza comutării reactivității ar ține de modificări structurale ale peretelui arterial (5).

Hipertensiunea experimentală neurogenă, prin defrenare, realizată la câini prin secționarea nervilor sinusului carotidian, a fost descrisă încă de Hering. Această hipertensiune are puține analogii cu hipertensiunea esențială umană, caracterizându-se, mai ales, prin tahicardie și creșterea debitului cardiac.

McCubbin, Green și Page (6) au arătat că la câinii cu hipertensiune renală experimentală se observă o comutare a funcționalității baroreceptorilor carotidieni, în sensul că la creșteri progresive ale presiunii endosinuzale electroneurograma sinusului arată apariția de impulsuri la valori tensionale mult mai mari decât în cazul câinilor fără hipertensiune. S-ar produce o comutare, în sensul scăderii sensibilității sinusului carotidian la creșterile tensionale datorită regimului de hipertensiune prelungit. În momentul de față nu se poate da un răspuns întrebării dacă la om sinusul carotidian intervine sau nu în declanșarea și menținerea unei hipertensiuni arteriale. O comutare a reflectivității nu a fost încă demonstrată. Chiar observațiile clinice sînt susceptibile de interpretări contradictorii. Astfel, nu se produce hipertensiune atunci cînd se efectuează denervarea chirurgicală a sinusului carotidian, uni- sau bilateral, la om. În același timp, uneori, în sindromul de arc aortic se observă hipertensiune severă, sugerînd posibila intervenție a sinusului carotidian în producerea acesteia.

O aplicație terapeutică a acestor cercetări s-a realizat prin elaborarea electrostimulatorilor sinusului carotidian.

Rolul sistemului nervos simpatic, al mediatorilor simpatici, a fost mult aprofundat. S-a demonstrat că pe lîngă tonusul de fond, bazal, miogen, al arteriolei, există suprapus un tonus neurogen de natură vegetativ-simpatică, mediat de prezența noradrenalinei în terminațiunile nervoase simpatică de la nivelul peretelui vascular.

Sediul anatomic răspunzător de tonusul simpatic pare a fi constituit de nucleul tractului solitar și substanța reticulată din mezencefal (7). După blocarea simpaticului periferic cu guanetidină și fentolamină (în condițiile blocării și a receptorilor cardiaci), rezistența periferică a hipertensivilor scade cu 20—40%, dar rămîne semnificativ mai înaltă decât în cazul normotensivilor tratați în același fel. Numai aproximativ 20—30% din valoarea rezistenței periferice în hipertensiunea arterială esențială sînt date de tonu-

sul simpatic. De aici și concluzia că rezistența periferică crescută în hipertensiunea arterială esențială nu este datorată, neapărat, unui tonus simpatic excesiv (8).

O parte a catecolaminelor sînt sintetizate în țesutul cromafin al medulei suprarenalelor, dar cea mai mare parte se sintetizează în sistemul nervos simpatic periferic. Treptele metabolice intermediare ale sintezei sînt: l-fenilalanina trece în l-tirozină sub acțiunea unei hidroxilaze; aceasta trece în l-dopa sub acțiunea l-tirozinhidroxilazei. Formarea de l-dopa este faza în care se reglementează viteza de sinteză. l-Dopa trece în l-dopamină, sub acțiunea l-decarboxilazei, iar l-dopamina trece în l-noradrenalină prin acțiunea unei hidroxilaze. l-Noradrenalina trece în l-adrenalină prin acțiunea unei N-metiltransferaze (fig. 13). Adrenalina se depozitează în țesutul cromafin, iar noradrenalina — atît în țesutul cromafin, cît și, mai ales, în sistemul nervos simpatic. Mediatorul neuromoral al sistemului adrenergic în periferie este noradrenalina, iar adrenalina nu pare a avea vreun rol în acest sens. Depozitarea noradrenalinei se face în granulele din centrii și terminațiile simpatice sub forma unui complex de depozitare, format din adenzin trifosfat și o proteină. Eliberarea din aceste depozite se face în urma stimulării nervului. Mecanismul acesta de depozitare este accesibil nu numai catecolaminei sintetizate local, ci și celor circulante, ca și unor substanțe cu structură apropiată. Prin legarea norepinefrinei pe receptor pot apărea efecte variabile. Legarea pe un receptor alfa va determina vasoconstricția arteriolei sau a venulei. În miocard însă nu par să existe alfa-receptori. Stimularea beta-receptorilor va produce vasodilatație periferică și o creștere a frecvenței cardiace, a contractilității miocardice și a metabolismului miocardic.

Norepinefrina descărcată pentru stimularea receptorului este inactivată pe de o parte prin recaptarea sa de terminația nervoasă, iar pe de altă parte este degradată rapid de catecol-O-metiltransferază. Norepinefrina care se eliberează din granule

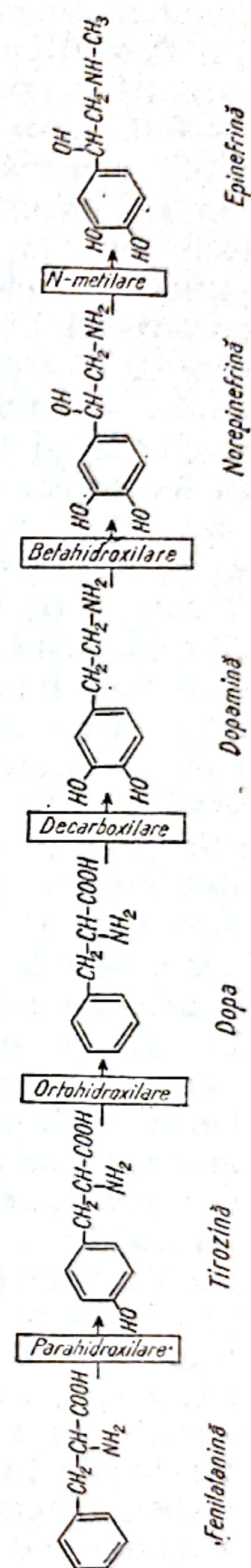


Fig. 13. — Biosinteza catecolaminelor.

în citoplasma axonului este inactivată aici de monoaminoxidază (fig. 14). Producții principale de catabolism sînt cei rezultați din ortometilare, adică normetanefrina și acidul vanililmandelic, alături de acidul 3—4 dihidroximandelic. Primii reprezintă circa 80% din cataboliții totali în urină. Norepinefrina și epinefrina liberă reprezintă cca 30% din catecolaminele urinare (fig. 15). O parte a acestor metaboliți este conjugată în ficat sub formă de sulfați și poate glicuronați, putînd fi detectați în sînge și urină, alături de noradrenalină și adrenalină liberă. Excreția urinară a catecolaminelor este în concordanță cantitativă cu sinteza și nu este modificată în hipertensiunea arterială esențială (9, 10). O creștere a sintezei, *turnover*-ului și eliminării urinare a acestor substanțe a fost demonstrată numai în feocromocitom, ale cărui teste moderne de diagnostic se bazează tocmai pe aceste fapte. Există observații în hipertensiunea arterială esențială, în sensul că mecanismul de depozitare nervoasă a catecolaminelor ar fi deranjat. Ca o notă caracteristică, timpul de dispariție plasmatică a noradrenalinei trițiate (d-1-beta-H₃-noradrenalina) este mai lung în hipertensiunea arterială esențială și normal în alte forme de hipertensiune arterială secundară. Un test de diagnostic diferențial a fost elaborat de unii pe baza acestei observații (11). De asemenea s-ar fi observat că eliberarea diurnă a catecolaminelor este crescută în hipertensiunea arterială esențială. Într-o lucrare relativ recentă s-a demonstrat că atât creșterea *turnover*-ului noradrenalinei trițiate, cît și a cantității de noradrenalină depozitată în granule este influențată de capitalul sodic al organismului. La șobolanii cu hipertensiune experimentală obținută prin DOCA + sare, regimul hiposodat duce la normalizarea *turnover*-ului noradrenalinei radiomarcate cu tritium și a cantității de noradrenalină din granule, care este scăzută în mod caracteristic la aceste animale. Ipotetic, se pune problema existenței unei alterări ereditare a uneia sau mai multor gene, cu determinarea unei anomalii a complexului de depozitare din granulele sistemului nervos simpatic (12).

Un fapt cert de fiziologie a circulației este rolul deosebit de important al acestui mecanism neuromuscular și umoral în reglarea acută, moment de moment, în interdependența valorilor tensionale cu fiziologia generală a organismului. Modificările bruște tensionale în efort, reacția de apărare, *stress*-ul sînt mediate prin sistemul nervos simpatic, atât prin influențarea directă a vasomotricității, cît și prin modificarea debitului cardiac, prin descărcarea de adrenalină din medulosuprarenală.

Creșterea valorilor tensionale intensifică aferența simpatică de la baroreceptorii carotidieni și aortici, determinînd scăderi reflexe ale rezistenței periferice și frecvenței cardiace.

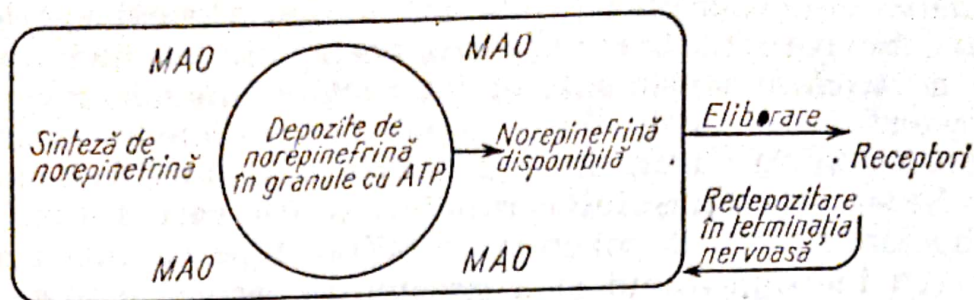


Fig. 14. — Terminația nervoasă adrenergică (după Zarro).

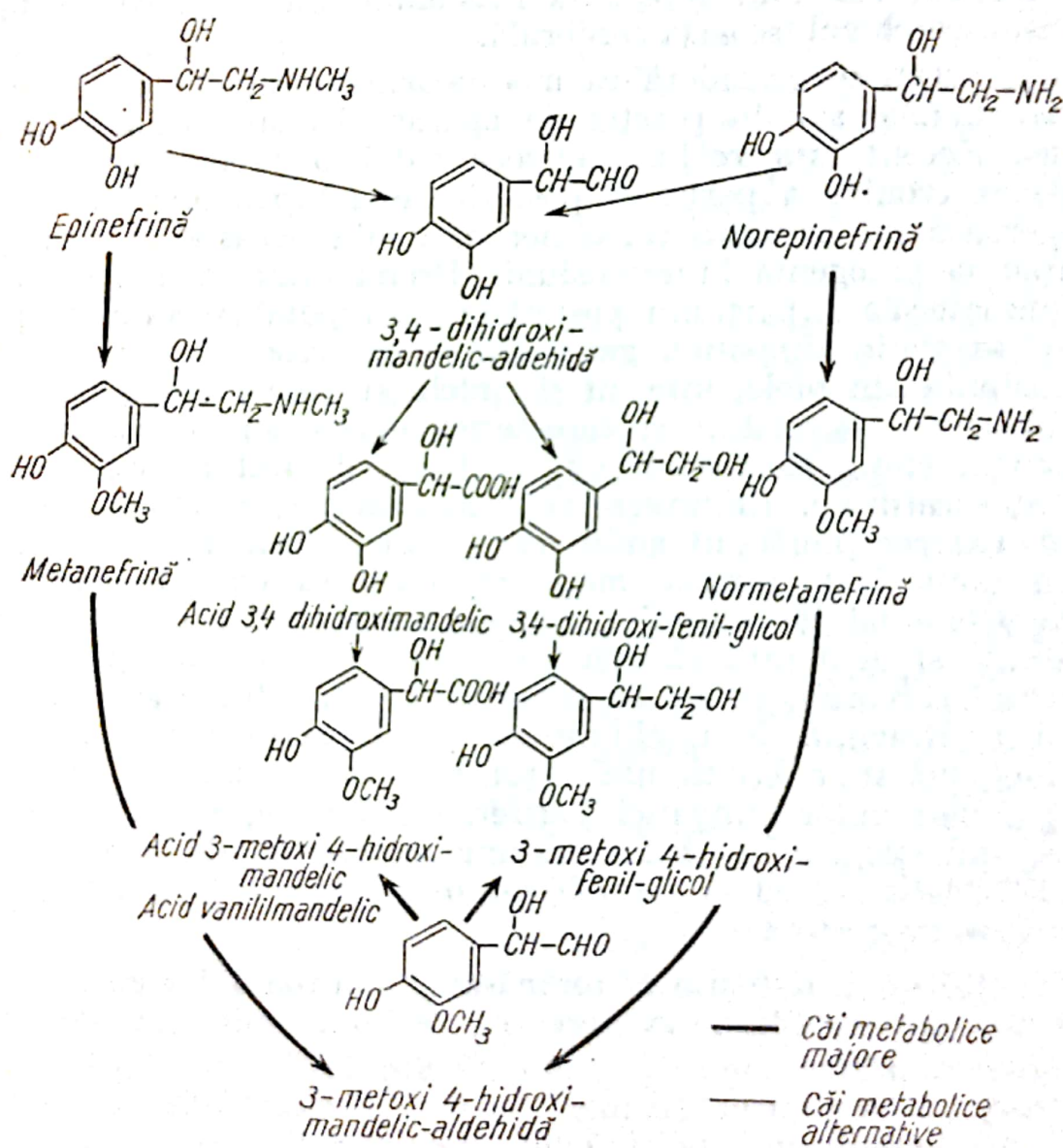


Fig. 15. — Catabolismul norepinefrinei și epinefrinei.



Scăderea valorilor tensionale va declanșa vasoconstricție și tahicardie. Se pare că baroreceptorii aortici nu au nici un rol în cazurile de scădere tensională, ei intervenind numai în corectarea unei creșteri tensionale. Baroreceptorii carotidieni intervin și într-un sens, și în altul, tinzând să mențină un nivel tensional normal. Receptorii sinusului carotidian și cei aortici funcționează și ca chemoreceptori, hipoxemia inducând hiperventilație reflexă, cu creșterea inotropismului și a rezistenței periferice totale.

Aferența simpatică de la baro- și chemoreceptori se produce în nucleul paramedian reticular și nucleul tractului solitar. Distrugerea acestora abolește toate reflexele cardiovasculare. Formațiunile amintite sînt în conexiune cu formațiuni nervoase superioare: nucleul fastigial, substanța reticulată din mezencefal, hipotalamusul, cerebelul, scoarța cerebrală.

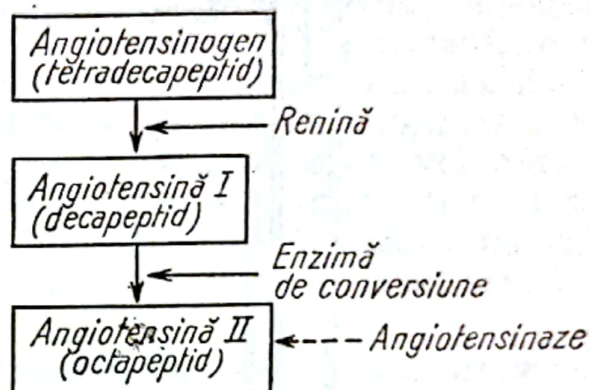
În general, se consideră că modificările tensionale întîlnite în stări emoționale sau în reacția de apărare își au sediul în hipotalamus. Recent, s-a realizat experimental o hipertensiune prin stimularea cronică a porțiunii posterioare a hipotalamusului, fapt ce sugerează că anumite relee nervoase din această regiune pot contribui la patogenia hipertensiunii. Bronk arată că după stimularea unilaterală a porțiunii posterioare a hipotalamusului se produce o excitație simpatică generalizată, cu vasoconstricția vaselor de rezistență din piele, intestin și rinichi și vasodilatație în teritoriul muscular — modificări caracteristice reacției de apărare. Se produce creștere tensională, cu creșterea debitului cardiac și a frecvenței cardiace. Reflexele cardioinhibitoare cu punct de plecare în baroreceptori sînt anihilate. Un mecanism analog cu menținerea unui debit cardiac mare ar putea să explice stările de hipertensiune labilă, juvenilă, la om. Această ultimă ipoteză este confirmată și de faptul că administrarea de 6-hidroxidopamină în ventriculii cerebrali, cu distrugerea neuronilor adrenergici centrali, împiedică dezvoltarea unei hipertensiuni experimentale. Hipertensiunea nu se dezvoltă nici dacă se face o distrugere imunologică a neuronilor simpatici periferici (simpatectomie farmacologică și imunologică). O hipertensiune experimentală genetică sau prin DOCA+sare, odată dezvoltată, nu mai este însă influențată de imunsimpatectomie.

Identificarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron reprezintă o nouă verigă în cunoașterea reglării tensiunii arteriale.

Multe fapte au devenit cunoscute din 1898, cînd Tigerstedt și Bergman au descoperit renina. Page și Braun-Menendez au descris angiotensinogenul (α -globulină cu origine hepatică), care este substratul specific al reninei, care se transformă în angioten-

sină I — un decapeptid. Acesta, sub acțiunea enzimei de conversie existente în plasmă, în prezența ionilor de clor, trece în angiotensină II — un octopeptid. Octopeptidul angiotensină II, care se obține astăzi și pe cale sintetică, este o substanță labilă, care în organism este desfăcută în câteva minute, prin intervenția diverselor polipeptidaze. Nu există o angiotensinază specifică. Angiotensina II este substanța cu proprietățile vasoconstrictoare cele mai puternice (fig. 16).

Fig. 16. — Sistemul renină-angiotensină.



Cercetările lui Genest și colab. (13) și ale lui Laragh (14) au demonstrat creșterea aldosteronuriei după perfuzia unor doze mici de angiotensină. Alături de K^+ , angiotensina este astăzi cunoscută ca fiind unul dintre excitantii specifici ai secreției de aldosteron, cu rol mai activ decât ACTH. Reglarea secreției de renină a fost obiectul a numeroase investigații, efectuate în scopul identificării rolului acestui nou sistem în fiziologia normală și în diverse situații clinice.

Renina este elaborată în celulele epitelioide ale corpusculului juxtaglomerular descris de Goormaghtigh și depozitată sub formă de granule în citoplasma acestora (fig. 17). Eliberarea ei ține de un sistem de semnalizare dublu. O latură a acestui dublu sistem de semnalizare constă în volemia și presiunea de perfuzie (sau diferențiala tensională) a arteriolei aferente (15), stările de hipovolemie însoțindu-se de creșterea activității reninice a plasmiei, cu degranularea celulelor epitelioide. Asupra naturii stimulului pe care îl percepe receptorul din arteriola aferentă există încă date contradictorii. Se știe că la scăderea fluxului sanguin renal rinichiul prezintă fenomene de autoreglare, realizate prin vasoconstricția arteriolei eferente. Această vasoconstricție se însoțește de creșterea activității reninice a plasmiei. Papaverina blochează fenomenul de autoreglare renală. În același timp, suprimă și creșterea activității reninice plasmatice după hemoragii sau indusă prin con-

stricția venei cave. Arteriola eferentă este dilatată. Plecînd de la aceste observații, Davis indică următoarele posibilități privind natura stimulului care este perceput de receptorul renovascular, situat probabil în arteriola aferentă: 1) modificări în gradientul de presiune transmural; 2) factori nervoși care controlează tonusul

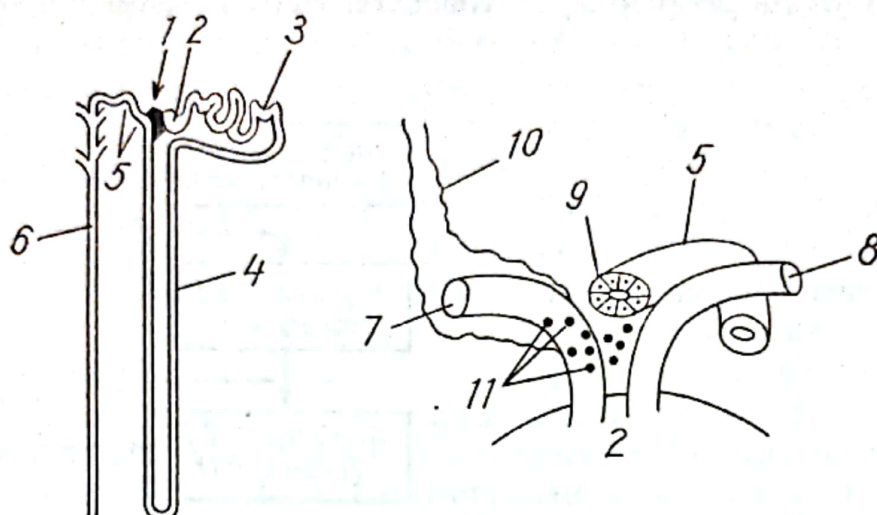


Fig. 17. — Schema aparatului juxtaglomerular (după Thurau).

1 — aparat juxtaglomerular; 2 — glomerul; 3 — tub contort proximal; 4 — ansă Henle; 5 — tub contort distal; 6 — tub colector; 7 — arteriolă aferentă; 8 — arteriolă eferentă; 9 — macula densa; 10 — fibre simpatice; 11 — celule juxtaglomerulare.

arteriolar; 3) factori miogenici intrinseci, așa cum indică fenomenul de autoreglare; 4) alterări în componenta elastică a peretelui vascular. Modificări ale acestor parametri pot induce schimbări în tensiunea parietală și pot influența eliberarea de renină (16). Receptorul este foarte sensibil, scăderea numai cu 5—10 mm Hg a presiunii în arteriolă ducînd la creșterea secreției de renină. Creșterea presiunii peritubulare intrarenale prin obliterarea ureterului, scleroză capsulară sau edem interstițial crește rezistența vasculară în arteriolă, scăzînd astfel presiunea de perfuzie și tensiunea parietală a arteriolei aferente, cu augmentarea secreției de renină.

Al doilea aspect al dublului sistem de semnalizare este reprezentat de chemorecepția celulelor din *macula densa*, din imediata vecinătate a aparatului juxtaglomerular, privind concentrația în Na a urinei din tubul distal (17). Creșterea concentrației duce la eliberarea crescută de renină. Acesta ar putea fi și un mecanism de economisire a sodiului în organism, întrucît prin intermediul angiotensinei se produce o reducere a diurezei și natriurezei. În ce privește acțiunea renală a angiotensinei, efectele sînt variabile

în funcție de cantitate. În doze mici și inițial, se produce o accentuare a diurezei, prin creșterea filtrației glomerulare (datorită unei presiuni de perfuzie mai mari), cu natriureză. În doze mai mari și în timp mai îndelungat, prin intermediul aldosteronului se produce o antinatriureză cu antidiureză. În același timp, angiotensina în doze mai mari ar putea acționa și local, ducând la vasoconstricția arteriolei aferente, cu scăderea filtratului glomerular, a diurezei și natriurezei, așa cum sugerează observațiile lui Thureau și colab. (17). Concentrația de sodiu din *macula densa* este determinată de valoarea resorbției proximale de sodiu. Această resorbție se află sub influența unor factori variați, încă insuficient cunoscuți: 1) presiunea de perfuzie renală; 2) rezistența vasculară în arterioarele aferente și eferente; 3) presiunea coloidosmotică și hidrostatică din capilarele peritubulare; 4) valoarea volumului extracelular renal și presiunea ureterală, care determină și presiunea intratubulară și interstițială; 5) perfuzia sanguină a medulei, care influențează resorbția sodică la nivelul ansei ascendente Henle.

Reglarea secreției de renină este dependentă și de sistemul nervos simpatic, relație sugerată și de prezența unei inervații simpatice bogate a celulelor corpusculului juxtaglomerular. Creșterea de la 5 la 10 ori a activității reninice plasmatice în ortostatism pare a fi determinată de sistemul nervos simpatic, prin intermediul receptorilor sinusului carotidian. După tratamentul cu β -blocați, activitatea reninică plasmatică scade și nu mai este stimulată în aceeași măsură de ortostatism. Stimularea electrică a nervilor simpatici renali duce la creșterea secreției de renină. Denerarea chirurgicală a rinichiului sau simpatectomia prin ganglioblocante conduc la reducerea creșterii activității reninice induse prin hemoragie sau constricția venei cave. Injectarea de norepinefrină sau epinefrină duce la creșterea activității reninice. Papaverina blochează efectul epinefrinei, dar nu și pe cel al norepinefrinei. De aici se presupune că efectul norepinefrinei s-ar exercita direct asupra celulelor epitelioidale. Propranololul pare că suprimă și efectul norepinefrinei, acționând deci prin stimularea unui receptor β . În contrast, epinefrina ar acționa prin intermediul receptorului renovascular, de natură probabil musculară. Simpaticul ar interveni astfel ca un element ce ar putea amplifica răspunsul reninic la stimuli ca hipovolemia. Astăzi, cu ajutorul tehnicilor de imunosau farmacosimpatectomie se cercetează mult problema rolului sistemului nervos simpatic, pe animale, urmărindu-se efectul asupra activității reninice plasmatice. Beta-blocantele ar interveni pe sistemul adenilmonofosfatului ciclic (AMP, „mesagerul secundar“).

Teofilina și dibutiriladenilmonofosfatul ciclic stimulează eliberarea de renină.

O altă metodă de stimulare a activității reninice a plasmei constă în spolierea de sodiu, prin regim hiposodat sau prin administrarea de saluretice (fig. 18). Efectul hiponatremiei pare a fi, indirect, legat de hipovolemie. Unii autori au demonstrat o core-

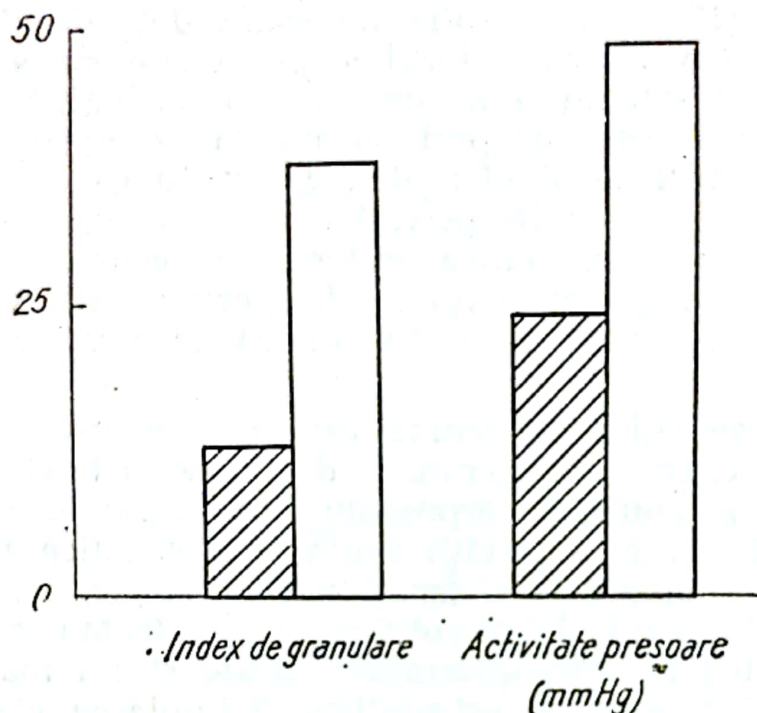


Fig. 18. — Indexul de granulare al aparatului juxtaglomerular la șobolani cu depleție sodică în paralel cu activitatea presoare a extraselor din rinichi (după Hartroft și colab.).

(Coloane hașurate : media de control la 14 șobolani ; coloane albe : media la 14 șobolani cu depleție sodică).

lație inversă între valorile natremiei și activitatea reninică plasmatică (18), în timp ce alții nu confirmă această observație. Perfuziile renale cu potasiu au arătat scăderea netă a activității reninice. Efectul pare să țină de existența unor funcții tubulare renale intacte, deci acțiunea potasiului ar fi indirectă prin influențarea chemorecepției la nivelul *maculei densa*. Hormonul antidiuretic și angiotensina II inhibă secreția de renină. Estrogenii ar stimula secreția de renină sau, eventual, ar determina creșterea substratului, adică a angiotensinogenului. Se știe că aprecierea activității reninice se face indirect, măsurându-se cantitatea de angiotensină eliberată sub acțiunea enzimei. Nu s-au putut stabili corelații între valorile ten-

sionale și activitatea reninică plasmatică (19). Angiotensinogenul plasmatic se consumă proporțional cu valoarea activității reninice plasmactice sub influența unor inhibitori sau activatori. De asemenea, sinteza hepatică de angiotensinogen crește atunci când funcțiile excretorii renale sînt diminuate (în relație probabilă cu retenția azotată), cînd există un exces de ACTH care intervine pe calea glucocortico-

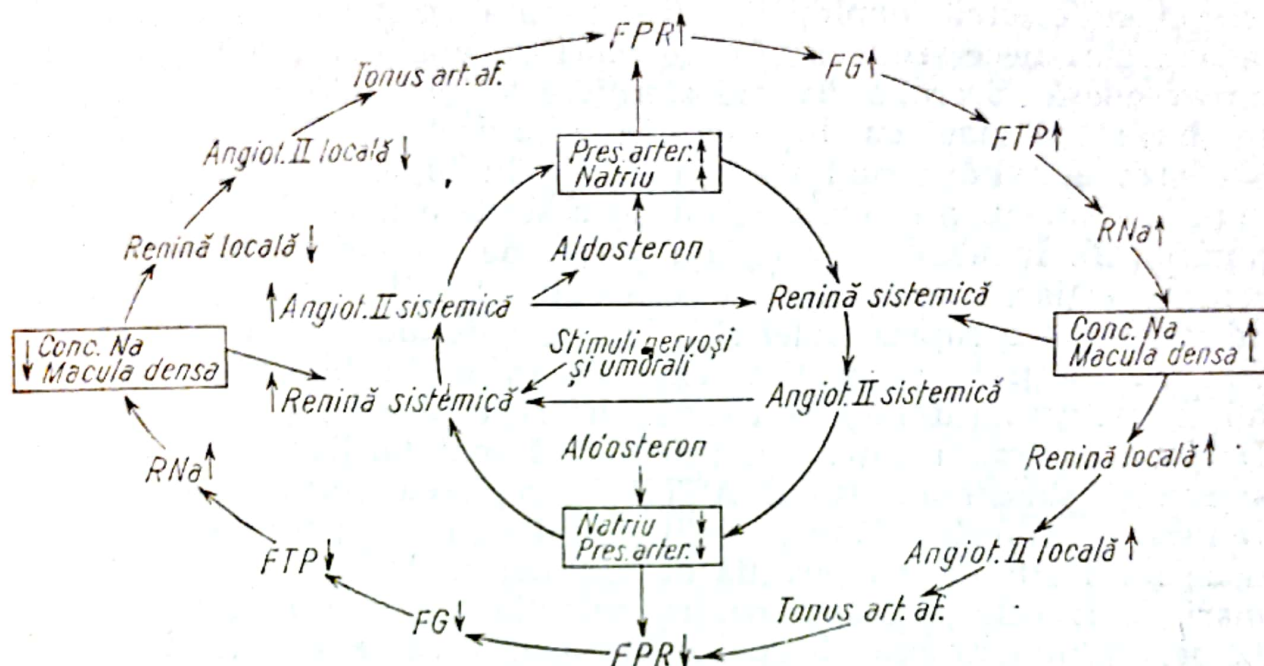


Fig. 19. — Reglarea secreției de renină (după Werning și Siegenthaler).

Circuitul interior: acțiunea reninei în circulația sistemică; circuitul exterior: acțiunea intrarenală a reninei; FPR — flux plasmatic renal; FG — filtrare glomerulară; FTP — flux tubular proximal; RNa — reabsorbție proximală de sodiu.

izilor sau un exces estrogenic. Acest din urmă mecanism a fost pus în legătură cu hipertensiunea ce apare după folosirea anticoncepționalelor hormonale. O problemă încă mult cercetată și puțin cunoscută este aceea a conexiunilor inverse ale sistemului — a *feed-back*-urilor. Dieta hipersodată, cu creșterea sodiului de schimb, cu bilanț sodic pozitiv, excesul de aldosteron, scăderea kaliemiei, hipervolemia ar putea reprezenta mecanismele de *feed-back* (20). De asemenea angiotensina, la rîndul ei, pare că influențează sistemul nervos simpatic, în sensul creșterii activității acestuia (21) (fig. 19).

Interrelația angiotensină-aldosteron pare astăzi a fi mai complexă decît se credea cu cîțiva ani în urmă. Se știe că administrarea reninei sau angiotensinei stimulează secreția de aldosteron la majoritatea speciilor. În depleția sodică, renina, angiotensina și aldosteronul cresc concordant. În hiperaldosteronismul secundar, creșterea aldosteronului este corelată cu aceea a reninei și a

angiotensinei. În hiperaldosteronismul primar, există o supresiune a activității reninice, iar în insuficiența suprarenală, activitatea reninică este crescută. Dar, în același timp, se întâlnesc și relații paradoxale între renină, angiotensină și aldosteron. Astfel, depleția sodică pare a stimula uneori direct aldosteronul, fără intervenția reninei. Când deficitul de sodiu este corectat, aldosteronuria scade înaintea diminuării activității reninice plasmatice. Pentru a reproduce efectele depleției sodice asupra creșterii aldosteronului, la om, sînt necesare doze foarte mari de angiotensină în perfuzie intravenoasă. Secreția de aldosteron este prezentă și la anefrici. În hipertensiunea cu hiporeninemie, aldosteronul este normal. Scăderea activității reninice plasmatice în hipertensiunea malignă, după tratament, nu este însoțită de o scădere paralelă a aldosteronuriei (22). În aceste cazuri, s-a vorbit de un așa-zis hiperaldosteronism terțiar, care ar apărea consecutiv unei îndelungate perioade de stimulare a suprarenalei și a secreției de aldosteron prin angiotensină. Se pare că angiotensina intervine în biosinteza hormonilor corticosuprarenali la treapta dintre colesterol și pregnenolon. Depleția sodică ar interveni într-o fază mai tardivă între corticosteron și aldosteron. Rolul ACTH în reglarea normală a aldosteronului este neclar. Este dovedit faptul că administrarea ACTH în doze mari stimulează secreția de aldosteron. Dozele sînt mult mai mari decît cele necesare pentru secreția maximă a glucocorticoizilor. Administrarea de dexametazonă, care este un inhibitor hipofizar, se însoțește de scăderea aldosteronemiei. Administrarea susținută de ACTH este însoțită însă după 2 zile de normalizarea secreției de aldosteron. Răspunsul aldosteronic la administrarea de ACTH este mult influențat de variațiile sodiului și ale potasiului, depleția primului sau încărcarea cu cel de-al doilea amplificîndu-l. S-a sugerat că însăși activitatea angiotensinei este mediată de hipofiză, în sensul că angiotensina inhibă secreția de hidro cortizon, aceasta ducînd la hipersecreția de ACTH și, în consecință, de aldosteron. Nu s-a demonstrat existența vreunei relații de *feed-back* între secreția de aldosteron și cea de ACTH.

Administrarea de potasiu stimulează secreția de aldosteron într-o manieră similară cu perfuziile de angiotensină (23). În hiperaldosteronismul primar, secreția de aldosteron este influențată de bilanțul potasic, fiind insensibilă la variațiile aportului sodic. Hiperpotasemia reduce însă activitatea reninică plasmatică. Depleția sodică stimulează evident secreția de aldosteron și această stimulare nu este mediată numai de variațiile natremiei. Felul în care reducerea capitalului sodic al organismului stimulează biosinteza aldosteronului rămîne încă neelucidat (20). Concentrația

plasmatică a aldosteronului este influențată și de viteza de *clearance*. Aceasta este aproximativ egală cu fluxul sanguin hepatic, arătând că inactivarea aldosteronului se face la nivelul acestui organ. S-a demonstrat scăderea acestui *clearance* în cazuri de insuficiență cardiacă globală sau în ciroza hepatică.

Anomaliile sistemului renină-angiotensină-aldosteron nu sînt legate obligatoriu de modificări ale valorilor tensionale. O secreție crescută de aldosteron se remarcă în multe stări clinice în care tensiunea arterială este normală: sindrom nefrotic, ciroză hepatică, insuficiență cardiacă congestivă, pielonefrita care pierde sare (*salt losing nephritis*), sindrom Bartter.

Activitatea reninică plasmatică nu este corelată totdeauna cu valorile aldosteronemiei. Așa se întîmplă în insuficiența supra-renală, în care activitatea reninică plasmatică este foarte mare, sau în sarcina normală, unde se crede că placenta ar secreta renină. În mod surprinzător, în disgravidii activitatea reninică este normală. În hipertensiunea arterială esențială, aldosteronuria este normală. Uneori însă, în hipertensiunea malignă se găsesc valori foarte înalte ale aldosteronuriei și o activitate intensă a reninei plasmatice. S-au descris cazuri de hipoaldosteronism cu hipertensiune arterială cu bilanț sodic negativ (24). Depleția sodică stimulează secreția de renină la acești bolnavi; totuși, secreția de aldosteron nu crește. S-a sugerat că o astfel de perturbare, în formă latentă, ar putea exista și în hipertensiunea esențială. E posibil ca defectul în secreția de aldosteron să conducă la un grad de deshidratare, care să declanșeze compensator o vasoconstricție cu hipertensiune, pentru a se menține starea de umplere și presiunea de irigație în sistemul circulator.

Nu se poate stabili o corelație între gradul activității reninice plasmatice și etiologia sau severitatea unei hipertensiuni (fig. 20). Este adevărat că în unele hipertensiuni de origine renală (întîlnite în pielonefrită, glomerulonefrita subacută, stenoza de arteră renală) se pot găsi mai frecvent valori crescute ale activității reninice plasmatice. Se pare că creșterea activității reninice plasmatice este mai frecventă în afecțiunile vasculare renale, decît în cele parenchimotoase. Modificările fundului de ochi la hipertensivi nu sînt legate de activitatea reninică plasmatică (fig. 21).

Studii recente cu anticorpi antirenină sau de imunizare activă sau pasivă la angiotensină II evidențiază rolul important pe care îl poate avea renina în menținerea unei hipertensiuni cronice de tip Goldblatt (o arteră renală pensată, fără nefrectomie contralaterală) la șobolani și iepuri. Administrarea anticorpilor antirenină a avut ca rezultat scăderea valorilor tensionale la aceste animale, cu toate că ele prezentau o activitate reninică plasmatică normală.

La animalele care aveau și nefrectomie contralaterală, scăderea valorilor tensionale nu se mai producea, motiv pentru care, în această a doua formă de hipertensiune renovasculară experimentală, rolul rininei rămâne neclar.

Încercînd să conchidem, se pare că în controlul tensiunii arteriale intervine un sistem triplu, cu efecte sinergice și interdependente. Sistemul de control cel mai prompt se realizează prin sis-

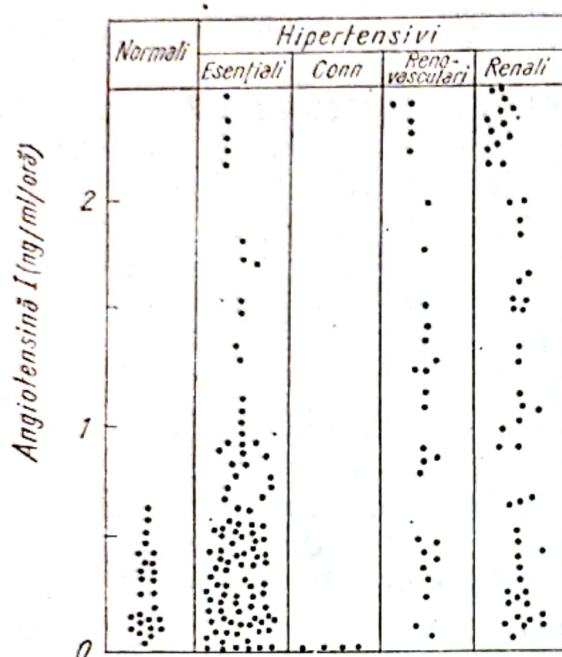


Fig. 20. — Activitatea reninică plasmatică în diverse tipuri de hipertensiune, comparativ cu normalii (după Peart).

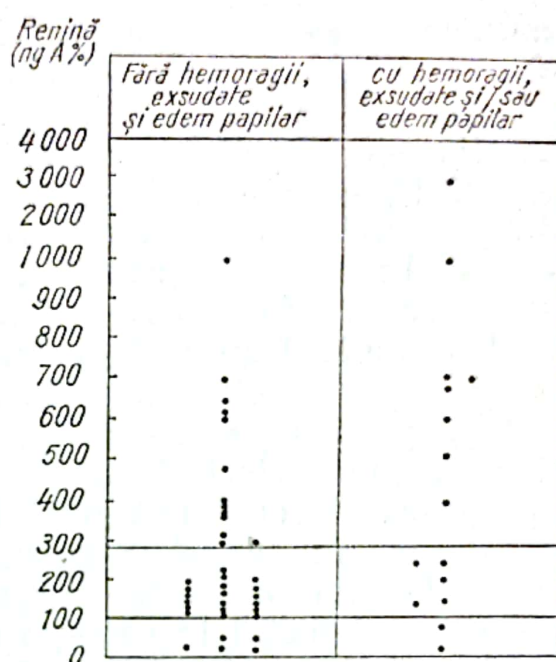


Fig. 21. — Activitatea reninică plasmatică și modificările fundului de ochi (după Weidmann și Siegenthaler).

temul nervos simpatic, dar efectul nu este susținut. În afara efectului vascular direct, acesta declanșează al doilea sistem — eliberarea de renină —, care are nevoie de aproximativ 15—30 de minute pentru a acționa. Intervenția rininei se realizează pe cel puțin 3 căi: prin efectul local și acțiune centrală întărește eficiența sistemului nervos simpatic, poate provoca vasoconstricție direct și pune în funcțiune cel de-al treilea sistem de control — retenția sodică — prin stimularea secreției de aldosteron. Retenția sodică expansionează volumul plasmatic și crește tensiunea arterială, măbind debitul cardiac; de asemenea, stimulează reactivitatea vasculară la angiotensină și, probabil, la noradrenalină.

Sistemele de control trebuie concepute ca fiind legate în serie și în paralel, fiecare putînd fi acționat independent în caz de nevoie. În hipertensiune ar putea fi imaginate diverse alterări ale

acestor sisteme care, fiind interdependente, își pot compensa reciproc acțiunile. De aici și tendința actuală de profilare biochimică a hipertensivilor, a celor cu activitate reninică plasmatică mică și expansiunea volumului plasmatic (aproximativ 20% din hipertensivi), dintre care numai unii prezintă hideraldosteronism primar și răspund bine la diuretice, în contrast cu cei cu activitate reninică mare, care ar răspunde mai bine la beta-blocante.

HEMODINAMICA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Din punct de vedere hemodinamic, hipertensiunea arterială poate îmbrăca tipuri preponderente, în funcție de mecanismele fiziopatologice fundamentale care induc creșterea valorilor tensionale.

În alterarea elasticității vasculare, cu diminuarea funcției de rezervor elastic a vaselor mari, va apărea o hipertensiune sistolică. Este tipul de hipertensiune pe care îl induce ateroscleroza sistemică și, în general, orice tip de ateroscleroză. Este evident că un astfel de mecanism de creștere tensională se poate suprapune pe altă formă hemodinamică de hipertensiune, cum ar fi cazul hipertensiunii esențiale, care ea însăși antrenează procesul de scleroză vasculară.

În cazul creșterii debitului cardiac sau numai a volumului-bătăie se va întâlni de asemenea o creștere preponderentă a valorilor sistolice. Acest tip hemodinamic de hipertensiune prin debit cardiac crescut se realizează în sindromul hiperkinetic din anemii, hipertiroidie, sindrom de efort, insuficiența aortică, anevrismul arteriovenos. Tot prin creșterea volumului-bătăie se produce hipertensiunea sistolică din blocul atrioventricular complet, din bradiaritmii accentuate, atât timp cât scăderea debitului nu induce insuficiența cardiacă.

În hipertensiunea arterială esențială și hipertensiunea secundară renovasculară, în hipertensiunea din afecțiunile parenchimatose renale, în hipertensiunea malignă, în hipertensiunea arterială din boala Cushing, în cea din boala Conn, tipul hemodinamic este cel prin rezistență periferică crescută.

Lucrări recente și confirmate demonstrează că în hipertensiunea arterială esențială debitul cardiac este normal sau tinde să scadă (25—27). În cercetările din ultimii 10 ani s-au acumulat totuși unele observații potrivit cărora în fazele inițiale ale hipertensiunii, la așa-ziii „hipertensivi labili“, debitul cardiac ar putea fi crescut. În repaus și în clinostatism, la subiecți sub 40 de ani, cu o presiune



arterială medie în jur de 100—110 mm Hg, majoritatea cercetătorilor au găsit un indice cardiac semnificativ crescut (tabelul VI). Creșterea debitului cardiac se realizează, în general, prin creșterea semnificativă a frecvenței, mai puțin a volumului-bătăie. Relația dintre debitul cardiac și consumul de oxigen este normală, spre deosebire de sindromul hiperkinetic, unde diferența arteriovenoasă de oxigen este crescută. Ca mecanism al acestor modificări hemo-

Tabelul VI

Valorile medii ale indexului cardiac (IC), tensiunii arteriale medii (TAM), indicelui rezistenței periferice totale (IRPT), frecvenței cardiace (FC) și volumului-bătăie (VB) la subiecți cu hipertensiune arterială labilă sau moderată, în poziție culcat și în repaus (grupurile de control în paranteze) (după Lund-Johansen)

Autori	Nr. cazuri	TAM (mm Hg)	IC (l/min./m ²)	IRPT (dyne sec. cm ⁻⁵)	FC	VB (ml/m ²)
Bello, Sevy Harakal, 1965	11	108 (91)	4,10 (3,29)	2 107 (2 212)	81 (74)	51 (44)
Frohlich, Tarazi, Dustan, 1969	9	106 (93)	3,53 (3,05)	2 402 (2 439)	77 (68)	46 (45)
Safar și colab., 1970	23	105 (86)	4,09 (3,15)	2 099 (2 221)	80 (72)	51 (44)
Julius și colab., 1971	77	100 (83)	3,79 (3,31)	2 216 (2 088)	76 (67)	50 (50)
Lund-Johansen, 1971	25	102 (84)	4,14 (3,45)	1 971 (1 948)	75 (63)	56 (55)

dinamice este incriminat cu probabilitate un dezechilibru vagosimpatic, survenit la hipertensivi labili în faza inițială a bolii. Totuși, chiar și în aceste cazuri există o divergență între valorile debitului cardiac și cele ale rezistenței periferice, care pare prea mare pentru valoarea respectivă a debitului (28). Mai mult decât atât, după efort debitul cardiac al hipertensivilor labili nu se mai deosebește de cel al normotensivilor, dar hipertensivii prezintă o rezistență periferică crescută. Aceasta sugerează un fel de imposibilitate a vaselor de a se dilata. De aici și ipoteza lui Folkow (29), care consideră creșterea rezistenței periferice ca fiind datorită unor fenomene de autoreglare a arteriolelor, care, la un debit crescut, răspund prin mărirea tonusului pentru a reduce irigația. Creșterea tonusului ar fi urmată de o modificare a raportului perete/lumen, prin hipertrofia primului în defavoarea celui de-al doilea. De aici, creșterea rezistenței periferice. Fenomenul de autoreglare a fost demonstrat ca real în variate sectoare ale circulației. Dar, pentru ca ipoteza autoreglării să poată fi acceptată ca valabilă pentru patogenia hipertensiunii arteriale esențiale, debitul cardiac ar trebui să fie constant mare la acești bolnavi, fapt care, așa cum s-a arătat mai sus, nu a fost dovedit.

Caracteristica hipertensiunii esențiale este creșterea predominantă a valorilor diastolice, indusă de vasoconstricția arteriolară generalizată, de reducerea suprafeței de secțiune a patului arteriolar. Cauza creșterii rezistenței periferice arteriolare rămîne „piatra filozofală” a cercetării patogeniei acestei boli (tabelul VII).

Cercetarea circulației regionale a demonstrat că rezistența periferică variază ca pondere de la o regiune la alta în inducerea unei

Tabelul VII

**Caracteristici hemodinamice în diverse tipuri de hipertensiune arterială clinică
(după Frohlich)**

Hipertensiune	Frecvență cardiacă	Debit cardiac	Volum bătăie	Rezistență periferică totală
Labilă (limită, juvenilă)	↑		N	N,
Esențială — ușoară	↑↑	N, ↑	N, ↓	↑
— moderată	↑↑	N	N, ↓	↑↑
— severă	↑↑	↓	↓	↑↑↑
— cu insuficiență cardiacă	↑↑	↓↓	↓↓	↑↑↑↑
Coarctare de aortă	↑↑	↑	N	↑
Renovasculară	↑	↑	N	↑↑
Afecțiuni parenchimatose renale				
— fără insuficiență renală sau anemie	↑	N	↓	↑↑
— insuficiență renală cu anemie corectată	↑	N	N, ↓	↑↑
Hiperaldosteronism primar	↑↑	N	↓	↑↑
Feocromocitom	↑	N	↓	↑

↑ Crescut; ↓ scăzut; N, nemodificat sau normal.

hipertensiuni arteriale. Astfel, sectoarele cu rezistență periferică crescută în hipertensiunea esențială sînt cel renal, cerebral și splanhnic, cu menținerea unei rezistențe normale sau chiar scăzute în circulația musculară. Modificarea hemodinamică regională din hipertensiunea esențială ar fi de tipul celei din reacția de apărare la animal sau de tipul celei din *stress*-ul emoțional la om. Aceasta a făcut pe unii să sugereze că hipertensiunea ar putea fi interpretată ca rezultatul unei reacții de apărare necontrolate.

O altă formă hemodinamică de hipertensiune se realizează în hipervolemii, cu creșterea concordantă a valorilor sistolice și diastolice. Este cazul hipertensiunilor prin expansiunea volumului plasmatic, în glomerulonefrita acută, în sarcină, în hiperhidratările din insuficiența renală acută sau ca urmare a dializei inadecvate a

bolnavilor cu insuficiență renală cronică, eventual anefrici. De asemenea în aplicarea excesivă a plasmexpanderilor, în tratamentul diverselor stări de hemoconcentrație.

COMPARTIMENTELE HIDRICE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

Volumul plasmatic nu este crescut în hipertensiunea arterială esențială. Măsurările volemiei la hipertensivi esențiali au furnizat

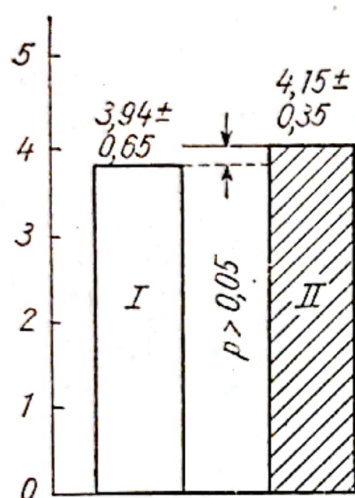


Fig. 22. — Volumul plasmatic (în litri) la hipertensivi esențiali (I) față de normotensivi (II) cu dietă normală (după Zissler).

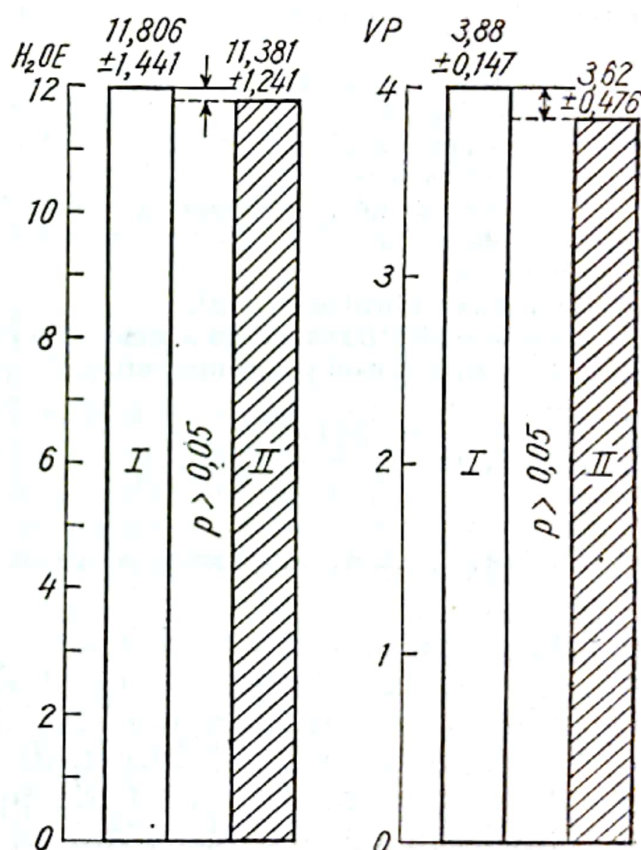


Fig. 23. — Comportarea volumului activ al spațiului extracelular (H_2OE) și a volumului plasmatic (VP) la bolnavii cu hipertensiune esențială (I) și la normotensivi (II), după dietă hiposodată (30 mEq/zi) în steady state (după Mertz). →

în general valori normale (30, 31) (fig. 22). S-a descris însă o scădere mai accentuată a volumului plasmatic în ortostatism la hipertensivi, și anume de 13,2% în comparație cu 7,3% la normotensivi (32). În ce măsură această hipovolemie ortostatică ar avea un rol în declanșarea unor mecanisme presoare este neclar. Efectul repausului la pat asupra valorilor tensionale la hipertensivi ar putea fi

parțial explicat în acest caz. Se pare că volumul extracelular a fost găsit normal în hipertensiunea arterială esențială (31, 33) (fig. 23). Cercetări mai vechi au sugerat o creștere a spațiului extracelular la câini cu hipertensiune renală, găsindu-se o creștere a cantității de Na și Cl și scăderea K muscular. Mai târziu, Grollman și Shapiro (34) au observat la câini cu hipertensiune experimentală și la

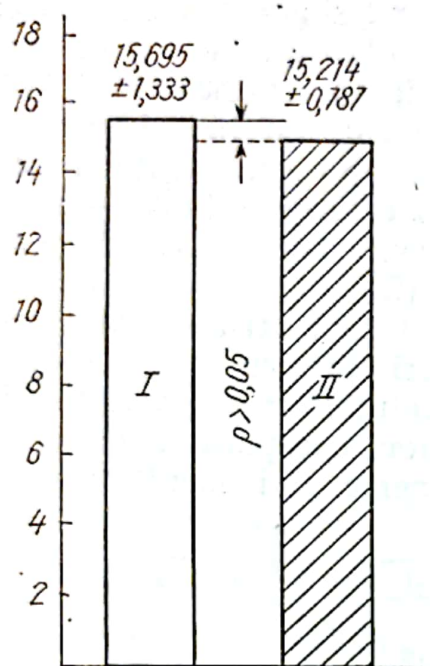


Fig. 24. — Volumul extracelular (în litri) la hipertensivii esențiali (I) față de normotensivi (II), cu dietă normală (după Mertz și Keine).

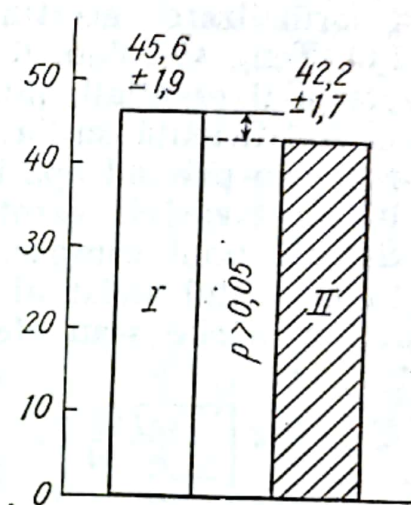


Fig. 25. — Apa totală (în litri) la hipertensivii esențiali (I) și normotensivi (II), cu dietă normală (după Teng și colab.).

bolnavii cu hipertensiune o creștere semnificativă a spațiului de distribuție a manitolului și radiosulfatului. De aici s-a tras concluzia că bolnavii cu hipertensiune esențială ar prezenta o creștere a spațiului extracelular, cu scăderea volemiei și a apei intracelulare. Aceste date confirmă și pe cele ale lui Laramore și Grollman obținute pe șobolani cu hipertensiune provocată experimental. Moldovan și Onesti au observat o creștere a spațiului extracelular în mușchiul striat al șobolanilor cu hipertensiune spontană (35). Cu toate că mai de mult Ross a comunicat că a găsit la hipertensivii esențiali o creștere a spațiului extracelular, lucrări ulterioare (31, 33) nu confirmă aceasta, atunci când bolnavii nu prezintă semne de insuficiență cardiacă sau renală sau când se fac corectările necesare, în funcție de masa grăsoasă, la greutatea bolnavilor studiați (fig. 24). Se pare că în hipertensiunea renală ar exista însă în mod real o expansiune a volumului extracelular (Merrill și colab.). Acest fapt a fost confirmat și de observații în hipertensivii

siunea experimentală renală. De asemenea, s-au găsit creșteri ale spațiului extracelular la hipertensivii cu hiperaldosteronism primar (36). Tarazi și colab. (37) descriu o relație modificată între volumul plasmatic și volumul extracelular la bolnavii cu hipertensiune esențială, în sensul existenței unui volum plasmatic relativ mai mic față de volumul extracelular. Ei observă normalizarea acestei relații după tratament cu beta-blocante. Autorii sugerează că ar exista în hipertensiune o tulburare în reglarea volumului extracelular, în sensul că unității de volum plasmatic îi corespunde un volum extracelular relativ expansionat. Tratamentul cu beta-blocante ar duce la normalizarea acestui raport. Cercetind spațiul de distribuție a H_2O , Teng și colab. (30) nu găsesc diferențe față de normal la hipertensivii esențiali, atunci când hipertensiunea nu este complicată cu insuficiență cardiacă sau renală (fig. 25).

Cercetările privind apa intracelulară totală nu au arătat modificări la hipertensivii esențiali. Cercetări proprii au demonstrat însă existența unui compartiment intracelular cu capacitate diminuată în mușchiul striat al hipertensivilor, comparativ cu normotensivii. Cercetările s-au efectuat pe hipertensivi esențiali și nor-

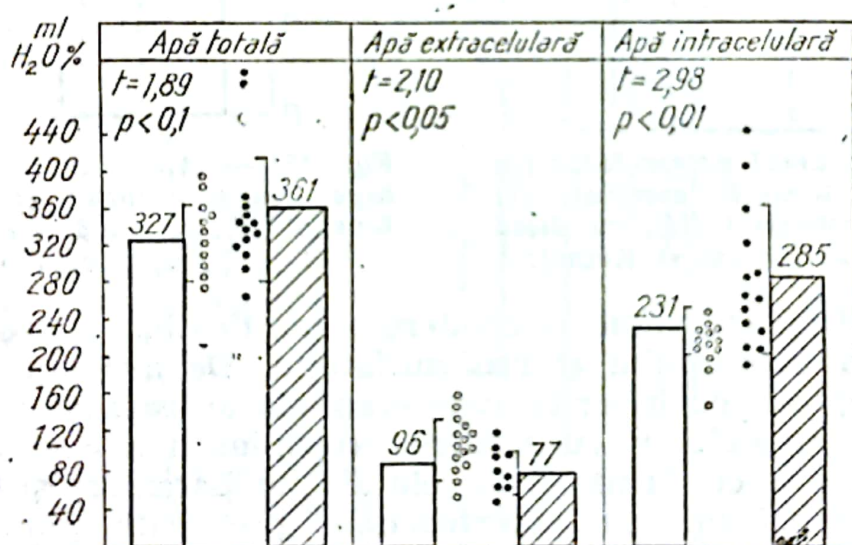


Fig. 26. — Conținutul în apă (ml/100 g greutate uscată) al mușchiului scheletic la hipertensivi (coloane albe) și normotensivi (coloane hașurate).

motensivi, cărora li s-au efectuat biopsii musculare, cu determinarea compoziției hidroelectrolitice. La hipertensivi, apa intracelulară se găsește în cantități semnificativ reduse, iar apa extracelulară în cantități semnificativ mai mari, apa totală a mușchiului înregistrând o valoare cantitativă normală (fig. 26) (tabelul VIII). Acest fapt face ca concentrația de potasiu intracelular să

Valori ale apei (ml/100 g greutate uscată), ale conținutului în sodiu și potasiu (mEq/100 g greutate uscată) și concentrația acestora (mEq/l) în mușchii striat (date publicate în literatură)

Autori	Anul publ.	Nr. cazuri	Conținut apă total	Conținut apă extra-celular	Conținut apă intra-celular	Conținut sodiu total	Conținut sodiu extra-celular	Conținut sodiu intra-celular	Conținut potasiu intracelular	Concentrația sodiului intracelular	Concentrația potasiului intracelular
<i>Hipertensivi</i>											
Vilamil și colab.	1963	8	376 ± 22	90,7 ± 13	205 ± 19	23,6 ± 3,9	13,3 ± 1,9	10,4 ± 2,9	42,2 ± 2,9	36,3 ± 8,9	148 ± 5,9
Moldovan și colab.	1972	16	327 ± 34	96,0 ± 31	231 ± 33	16,6 ± 3,9	13,2 ± 4,1	3,9 ± 2,7	43,3 ± 9,3	16,9 ± 11	192 ± 27
<i>Normotensivi</i>											
Mokotoff și colab.	1952	4	356 ± 2			11,6 ± 0,2			46,6 ± 2,1		
Wilson și colab.	1955	13	345 ± 13			18,1 ± 2,5			40,8 ± 3,2	13,1 ± 8,9	166 ± 19
Bergström și colab.	1962	46	344			11,6			44,7		
Vilamil și colab.	1963	5	332 ± 9	84 ± 4	247 ± 7	18,6 ± 1,6	12 ± 0,1	6,7 ± 1,5	40,6 ± 1,9	27,0 ± 5,7	163 ± 3,5
Dubois și colab.	1966	15	353			14,5			38		
Graham și colab.	1967	40	317 ± 19	71 ± 21	247 ± 15	14,8 ± 3,0			41,4 ± 3,5		167 ± 11
Moldovan și colab.	1972	10	361 ± 64	77 ± 19	285 ± 64	16,9 ± 3,7	10,7 ± 2,7	6,1 ± 3,8	41,6 ± 4,2	21,1 ± 13	151 ± 21

apară semnificativ crescută în mușchiul striat al hipertensivilor (38). Datele acestea nu vin în sprijinul părerilor lui Tobian și colab. (39) asupra posibilității „*water lodging*-ului” adică a hiperhidratării peretelui arterial, cu îngustarea consecutivă a lumenului, datorită acumulării eventuale de sodiu în compartimentul intracelular. Din acest punct de vedere devine interesantă și cunoașterea mecanismelor acțiunii hipotensive a diureticelor, care, în prima fază a aplicării lor, produc hipovolemie. Ulterior însă, această volemie revine la valori normale, dar se menține acțiunea hipotensivă. În unele observații, deși variațiile volumului plasmatic după tratament diuretic prelungit sînt sub 5%, se sugerează importanța lor fiziologică prin faptul că activitatea reninică-plasmatică este găsită constant crescută (40). Se știe că hipovolemia este un stimul specific pentru eliberarea reninei. Mertz (41) demonstrează că după restricție sodată diminuarea volumului extracelular și al celui plasmatic nu înregistrează valori diferite semnificativ la hipertensivi comparativ cu normotensivii, cu toate că la primii se produce o scădere tensională, așa cum s-a arătat în fig. 23.

Într-o lucrare recentă, Guyton și colab. (42) realizează un model cibernetic al reglării tensiunii arteriale. Dintre toți factorii care intervin în această reglare, cel cu ponderea cea mai mare, pe considerente matematice, pare a fi cel realizat de relația aport hidroelectrolitic-eliminare renală. Se știe că modificarea aportului hidroelectrolitic tinde la modificarea spațiului extracelular și că menținerea acestuia în limite fiziologice este realizată de ajustarea corespunzătoare a eliminărilor renale. Din punct de vedere matematic, sistemul de *feed-back* realizat are un grad de amplificare infinit; exprimat în termeni fiziologici, acest sistem, este capabil să reajusteze presiunea arterială la valorile sale inițiale, adică normale. El reglează excreția renală de apă și electroliți în așa fel, încît să fie egalat aportul, de fapt pînă cînd rata de modificare a spațiului extracelular devine egală cu zero ($\Delta E/t = 0$). În calculul gradului de amplificare a unui sistem de *feed-back* se raportează valoarea anomaliiei inițiale la valoarea anomaliiei finale. În cazul acesta anomalia finală este egală cu zero, întrucît aportul este echilibrat de eliminare, spațiul extracelular revenind la normal. Orice valoare inițială ar avea anomalia, raportul ei la zero va rezulta în infinit. Prin comparație, gradul de amplificare maxim al celorlalte sisteme de control al tensiunii arteriale a fost găsit între 10 și 15. De aici reiese că, pentru controlul pe termen lung al tensiunii arteriale, relația aport hidroelectrolitic-eliminare renală are importanța cea mai mare, ponderea ei ajungînd practic la 100%.

ELECTROLIȚII ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

Modificările metabolismului electrolitic reprezintă un domeniu de mare actualitate în cercetarea hipertensiunii arteriale. De mult timp s-a observat influența favorabilă a dietei desodate asupra valorilor tensiunii, iar în geneza unor forme de hipertensiune experimentală, suplimentarea clorurii de sodiu este obligatorie. Mai nou, mecanismul acțiunii hipotensive a salureticelor a stimulat interesul cercetătorilor pentru studiul comportamentului metabolismului hidroelectrolitic și al eventualelor alterări ale acestuia în diversele forme de hipertensiune.

Cu toate că inițial clorul a fost incriminat ca factor hipertensiv în dietă, încă din 1922 Allen și Sherill indică sodiul ca electrolitul care, în anumite condiții de aport, poate mări sau micșora valorile tensionale ale unor hipertensivi. De aici interesul față de metabolismul sodiului.

Unii autori ar fi observat o ingestie crescută de sodiu sau un apetit exagerat pentru sodiu la hipertensivi (43, 44). Determinarea raportului Na/K salivar arată o scădere a acestuia la hipertensivi, împreună cu creșterea pragului de sensibilitate a recepției gustative la sare. Valoarea raportului la normali este de aproximativ 4 : 1, la hipertensivi raportul devenind unitar sau subunitar. Scăderea concentrației Na salivar corelează invers cu valorile tensionale, sugerând o limitare a eliminării ionului pe această cale.

Cercetări privind eliminarea urinară a clorurii de sodiu arată că hipertensivii au un bilanț sodic pozitiv, nu prea deosebit de al normalilor ; mai mult, la încărcări de sodiu hipertensivii prezintă o excreție mai mare decât normotensivii (45). Determinarea sodiului total de schimb prin tehnici radioizotopice nu a evidențiat o creștere a acestuia (31, 36), cu toate că lucrări mai vechi au sugerat existența unui capital sodic crescut, mai ales osos, și a unui timp de înjumătățire prelungit al Na^{22} administrat la hipertensivi. Se pare că o creștere a acestuia nu se întâlnește decât în cazurile care se însoțesc de o insuficiență cardiacă, chiar latentă. Dahl și colab. arată că la hipertensivii esențiali, cu restricție de sodiu la 6 mEq/zi, scăderea valorilor tensionale nu corelează cu scăderea sodiului de schimb, după cum nici scăderea sodiului de schimb nu corelează cu modificările ponderale ale acestor bolnavi (46).

La șobolanii cu predispoziție genetică pentru hipertensiune prin administrare de sare s-a găsit, în mod surprinzător, un timp de înjumătățire scăzut al Na^{22} , chiar în condiții de aport sodic crescut (47).

Se pare că nici în geneza acestor hipertensiuni retenția cronică de sodiu în organism nu ar avea un rol determinant.

Creșterea sodiului de schimb și a volumului extracelular în hipertensiunea malignă este o consecință, și nu o cauză a hipertensiunii, care evoluează relativ rapid spre insuficiență cardiacă și renală (31). În hiperaldosteronismul primar există o tendință de creștere a sodiului de schimb paralel cu scăderea importantă a potasiului de schimb, dar se pare că nu există vreo corelație între aceste modificări electrolitice și valorile tensionale. Spirolactona poate însă redresa anomaliile electrolitice în același timp cu normalizarea tensiunii. În hipertensiunea arterială renală, în insuficiența renală cu dializă cronică, ca și la nefrectomizații bilateral cu hipertensiune renală anterioară, s-a descris însă o relație liniară între valorile tensiunii și sodiului de schimb (48).

Se pare că nu atât cantitatea totală de sodiu din organism ar fi importantă în determinismul hipertensiunii arteriale esențiale, cât mai ales modul de distribuție a acestui ion. Relația dintre aportul sau administrarea de sare și creșterea valorilor tensionale ale hipertensivilor trebuie căutată, poate, în acest sens.

Natremia este normală în hipertensiunea arterială esențială. În diversele forme de hipertensiune experimentală, natremia este tot normală, inclusiv în hipertensiunea spontană a șobolanilor. În cercetările noastre, valorile au fost de $149 \pm 3,9$ mEq‰, față de $143 \pm 2,9$ mEq‰ la șobolanii normali (35). Singura hipertensiune experimentală în care natremia este constant crescută este cea realizată prin administrare de dezoxicorticosteron la șobolani. În același timp, kaliemia este scăzută la aceste animale.

Dozarea sodiului în organe a dat rezultate greu interpretabile. În unele forme de hipertensiune experimentală la animale s-a găsit un conținut crescut de sodiu în pereții aortei, marilor artere și miocard (49). La șobolanii hipertensivi prin stenoză experimentală de arteră renală, Tobian și colab. (39) demonstrează, pe arterele cu un calibru între 0,025 și 0,14 mm, creșteri de 16% ale sodiului. Ei nu găsesc modificări semnificative ale potasiului și clorului. Acești autori au comunicat observații asupra unui conținut crescut de Na în pereții arterei renale la hipertensivi, după decesul acestora. Multe lucrări tind să demonstreze o acumulare de sodiu în hematiile hipertensivilor. Autorii sugerează că aceasta reprezintă o trăsătură genetică, prezentă încă înaintea dezvoltării hipertensiunii (50). S-a comunicat o creștere a sodiului intracelular în celulele musculare ale mușchiului striat la hipertensivi esențiali (51). Pe cercetări proprii, nu am putut confirma aceste observații (52) (vezi tabelul III). S-au descris acumulări de sodiu intracelular în fibra musculară netedă

după administrarea de substanțe ca vasopresina, angiotensina, noradrenalina, izoproterenol, carbachol (53, 54).

Încărcările acute cu NaCl la șobolani cu hipertensiune spontană produc creșteri semnificative ale reactivității vasculare *in vivo* la angiotensină. Fenomenul nu se observă la încărcări cronice (35). Se pare că există o variabilitate în afinitatea receptorilor pentru angiotensină, influențată de capitalul sodic al organismului și demonstrată la șobolani cu hipertensiune genetică, steroidică și renală (55). Au fost urmărite efectele ionului de sodiu asupra vasomotricității *in vivo* sau *in vitro*. Rezultatele sînt iar contradictorii. A fost incriminat gradientul Na_e/Na_i , afirmîndu-se că scăderea gradientului se însoțește de vasoconstricție, de creșterea tonusului și a vasomotricității, de creșterea sensibilității mușchiului neted vascular la acțiunea agenților vasopresori. Invers, creșterea gradientului, scăderea Na_i ar conduce la vasodilatație și scăderea sensibilității la stimulare (56).

Tobian a imaginat cunoscuta sa ipoteză a „edemației” („*water lodging*”) pereților vasculari, prin creșterea conținutului de sodiu intracelular, cu creșterea apei intracelulare și volumului celular, care impietează asupra lumenului, reducîndu-i dimensiunile și măriind astfel rezistența periferică.

Acțiunea hipotensivă a diureticelor a fost pusă în legătură cu acțiunea lor saluretică, ele fiind eficiente numai în măsura în care se realizează un bilanț sodic negativ (57, 58). Reducerea reactivității vasculare după administrare de hidroclorotiazidă a fost explicată, de asemenea, prin eventuala acțiune de spoliere a fibrei musculare netede vasculare de sodiu (59).

Totuși, multe cercetări experimentale vin să pună la îndoială faptul că vasoconstricția și tonusul arteriolar sînt în funcție de acumularea intracelulară de sodiu în fibra musculară netedă. Creșterile înregistrate de sodiu în pereții vasculari nu sînt echivalente cu creșterea fracțiunii intracelulare. S-a observat că, la cîteva ore după acumularea de sodiu, rezistența periferică se normalizează, fapt de natură să sugereze că acțiunea vasoconstrictoare inițială nu este exclusiv în funcție de acumularea de sodiu, jocul ionilor fiind probabil mai complex (60).

Este neîndoielnic faptul că un dismetabolism sodic este real în hipertensiunea arterială esențială, dar nu se poate face încă o legătură clară, obiectivă, între acesta și geneza bolii; nu se știe încă dacă este un efect sau o cauză a acesteia, dacă fenomenul este cîștigat sau ereditar și nici cum acționează salutar dieta desodată sau diureticele la hipertensivi.

Referitor la metabolismul potasic, o serie de fapte de observație mai vechi sau mai recente au stimulat interesul cercetării. Încă cu

mult timp în urmă Perrera a observat, pe o serie mică de hipertensivi, o acțiune hipotensoare a dietei hipopotasice. S-a arătat că hipertensiunea experimentală la șobolani, produsă prin administrare de DOCA și sare, nu se mai dezvoltă dacă dieta este lipsită de potasiu.

Un om sănătos cu greutatea de 70 kg are un conținut în potasiu de aproximativ 140 g (3 500 mEq), majoritatea intracelular și mai puțin de 30% în lichidul extracelular. Măsurătorile privind conținutul organismului în K^{40} — un izotop natural al potasiului, emițător de raze, care se găsește în proporție constantă față de potasiul stabilit (0,0118%) — reprezintă una dintre tehnicile moderne relativ sigure de evaluare a capitalului potasic al organismului.

Nu există studii privind aportul alimentar de potasiu la hipertensivi. Potasiul total de schimb nu este modificat în hipertensiunea esențială (31); este scăzut numai în hipertensiunea cu hiperaldosteronism (paralel cu scăderea potasemiei) (36). Dozările în eritrocite și în mușchi nu au arătat un conținut modificat de potasiu (50—52) (tabelul VIII). Unul dintre faptele interesante de observație este depistarea, în mușchiul striat al hipertensivilor esențiali, a unei concentrații crescute de potasiu (prin reducerea conținutului de apă intracelular) — această concentrație fiind în corelație cu activitatea vasculară digitală (fig. 27).

Acțiunea diureticelor a fost pusă în legătură și cu influența acestora asupra metabolismului potasic. S-a observat că după hidroclorotiazidă mușchiul scheletic este spoliat de potasiu, paralel cu reducerea concentrației intracelulare a acestuia și a reactivității vasculare (52) (fig. 28). Observații ale lui Hollander și colab. (31), Edmonds și colab. (61) arată că, după tratamente prelungite cu hidroclorotiazidă, sodiul total de schimb nu se modifică, dar valoarea potasiului de schimb scade, aceasta însoțindu-se în general de scăderea valorilor tensionale. Administrarea intravenoasă de KCl duce la creșterea reactivității vasculare la hipertensivi (62). Se pare că și stimularea reactivității vasculare la angiotensină după administrarea intravenoasă de NaCl, la șobolanii cu hipertensiune spontană, este în legătură cu creșterea concentrației intracelulare de potasiu, prin deshidratare celulară (35). Perfuziile intravenoase de KCl produc o natriureză exagerată la hipertensivi, dar nu de valoarea aceleia obținute prin perfuzarea NaCl (63).

Dozările de K în pereții vasculari au dat rezultate contradictorii (39, 49, 64). *In vitro*, perfuzarea soluțiilor de potasiu conduce la vasodilatație pînă la o anumită concentrație, peste care apare vasoconstricție. Dacă plecăm de la datele cunoscute în fiziologia celei musculare — și anume că gradientul K_i/K_e este determinant în configurarea potențialului de membrană —, o hiperpolarizare a

acestei membrane ar echivala cu o scădere a excitabilității. Totuși, hiperpolarizarea ar putea avea un efect de potențare a contractilității fibrei musculare netede. Există unele observații experimentale care sugerează că acest mecanism ar putea fi real (65, 67).

Un aspect deosebit de menționat în legătură cu metabolismul potasic în hipertensiunea esențială este relativa stabilitate a potase-

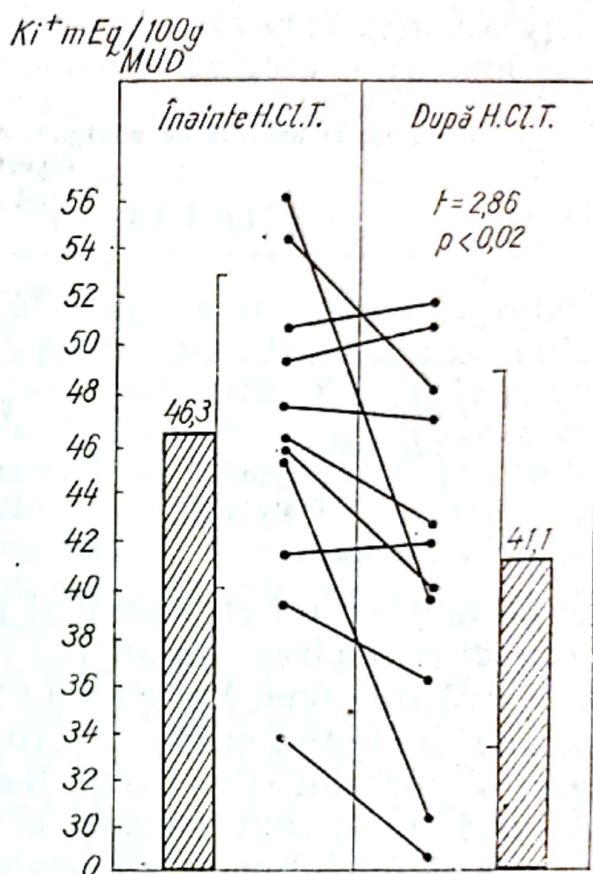
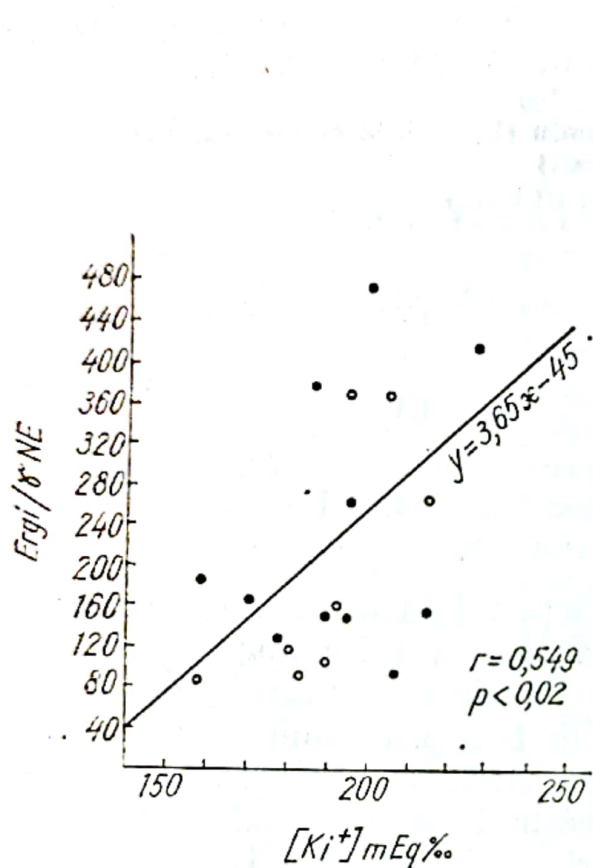


Fig. 27. — Corelația dintre reactivitatea vasculară (erg/γ norepinefrină) și concentrația de potasiu intracelular în mușchiul striat la hipertensivii esențiali.

● — înainte de tratamentul cu hidroclorotiazidă; ○ — după tratamentul cu hidroclorotiazidă.

Fig. 28. — Conținutul în potasiu al mușchiului scheletic la hipertensivi esențiali, înainte și după tratamentul cu hidroclorotiazidă (în mEq/100 g greutate uscată) (MUD).

miei la tratamentul cu saluretice. Unii autori susțin că suplimentarea cu potasiu nu este necesară la bolnavii cu hipertensiune arterială esențială, deoarece practic niciodată nu se observă la acești bolnavi accidente prin hipopotasemie. Scăderea potasemiei sub tratament cu saluretice, la un hipertensiv, este considerată astăzi de mulți autori ca probă diagnostică pentru hipertensiunea prin hiperaldosteronism.

ELEMENTE RARE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

În legătură cu asocierea frecvenței crescute a hipertensiunii arteriale cu dezvoltarea industrială și tehnologică caracteristică epocii moderne, s-a născut ideea studierii eventualelor influențe pe care le-ar putea avea modificarea compoziției organismului în unele ele-

Tabelul IX

**Eliminările urinare de mangan, cadmiu și plumb la normotensivi și hipertensivi
(după Hersin)**

	Mn (II) (μg/l)	Cd (II) (μg/l)	Pb (II) (μg/l)
Sănătoși	9,7	1,1	5,7
Hipertensivi			
— Netratați	54,1	37,0	14,2
— Tratați	12,1	3,1	2,2

mente rare, cu rol structural și funcțional în diversele componente enzimactice celulare. Astfel s-a atribuit un rol patogenetic posibil în dezvoltarea unei hipertensiuni arteriale excesului de metale cunoscute ca efectori enzimatici, cum ar fi cuprul, aluminiul, plumbul, cadmiul, nichelul și vanadiul. S-a remarcat că hipertensivii elimină în urină unele dintre aceste elemente în exces și că tratamentul hipertensiunii influențează aceste eliminări (tabelul IX).

S-a demonstrat posibilitatea inducerii experimentale a unei hipertensiuni arteriale cronice la șobolani prin administrarea enterală sau parenterală a unor doze mici, de cadmiu timp de 1—3 ani (68). În aceste condiții, hipertensiunea se dezvoltă la 63—88% din animalele tratate, iar administrarea de EDTA previne această hipertensiune, atunci când administrarea cadmiului se face intraarterial. S-au găsit concentrații crescute de cadmiu în rinichiul hipertensivilor. S-a atribuit cadmiului un efect de sensibilizare a vaselor sanguine la substanțe vasoconstrictoare. Cadmiul este ingerat de om prin intermediul a diverse cereale. Se pare că unele au un conținut crescut de cadmiu, cum ar fi, de exemplu, orezul din Japonia. Astfel, incidența crescută a hipertensiunii la țăranii din Japonia a fost pusă în legătură cu excesul de cadmiu din alimentația acestora. Totuși

nu s-a putut stabili o corelație între gravitatea sau durata unei hipertensiuni arteriale și eliminarea urinară a cadmiului.

În ceea ce privește intoxicația cronică cu plumb, nu există nici experimental, nici clinic, dovezi certe că aceasta ar putea avea un efect hipertensiv.

S-au comunicat și creșteri ale magneziei în hipertensiunea arterială. Se presupune că creșterea concentrației serice de magneziu și scăderea celei de calciu sînt întîlnite în cazurile care ajung la insuficiență renală, gradul modificărilor acestor parametri fiind proporțional cu gradul insuficienței renale.

REACTIVITATEA VASCULARĂ

Ideea unei reactivități vasculare intrinseci crescute a hipertensivilor la stimuli nervoși sau umorali presori s-a născut cu mai multe decenii în urmă. Hines și Brown, autorii cunoscutului „test la rece”, au plecat de la această ipoteză. Verificările corecte ulterioare au demonstrat, fără îndoială, că creșterea tensională la rece în condițiile testului este întîlnită cu aceeași frecvență și la normotensivi (69). La noi în țară, Danielopolu vorbea de o senescență a fibrei musculare circulatorii în hipertensiunea arterială, cu exacerbară proprietăților ei reactive la stimuli nervoși.

Observații ulterioare au confirmat faptul că reactivitatea fibrei musculare netede este crescută în hipertensiunea arterială esențială. Acest fapt poate fi pus în evidență prin teste presoare globale, așa cum au încercat să demonstreze și Hines și Brown, utilizînd ca stimuli variate substanțe vasoactive (70, 71). Dintre acestea amintim răspînditul test al lui Kaplan și Silah, care, cu toate imperfecțiunile, urmărește să diferențieze o hipertensiune arterială esențială de hipertensiunile cu hiperaldosteronism secundar, prin demonstrarea unei reactivități crescute la angiotensină în cazul primei, în contrast cu diminuarea acesteia în celelalte. Bineînțeles că atunci cînd se urmărește răspunsul global presor, rezultatele observațiilor vor fi influențate de o serie de factori independenți de peretele vascular și fibra musculară netedă, ca debitul cardiac, volemia, redistribuirea masei sanguine, mecanismele compensatoare neuroreflexe. De aceea s-a tîns spre demonstrarea hiperreactivității pe paturi vasculare regionale, segmentare, în care modificările de irigație să fie studiate prin tehnici pletismografice, reografice, reopletismografice, calorimetrice. Astfel, Duff demonstrează reactivitatea crescută la norpinefrină pe circulația mîinii, Miyahara cu tehnica pletismografică pe circulația digitală, Doyle și Fraser pe circulația musculară a ante-

brațului, Mouton și colab. pe mușchiul gambei și Barany pe circulația tegumentară.

Mendlowitz a studiat reactivitatea vasculară digitală cu o tehnică calorimetrică, reușind să determine cantitativ travaliul de vasoconstricție dezvoltat de musculatura unei artere digitale la unitatea de substanță vasopresoare — norepinefrină sau angiotensină (72, 73). Folosind această tehnică, hiperreactivitatea vasculară a hipertensivilor

esențiali a fost confirmată și de noi (35) (fig. 29). Ea este utilizată astăzi de Mendlowitz ca test de diagnostic diferențial al hipertensiunii esențiale față de hipertensiunile secundare, în care reactivitatea vasculară nu este modificată (74). S-a sugerat că această hiperreactivitate vasculară a hipertensivilor este un fenomen ereditar, existând încă înainte de debutul bolii.

Cercetări în variate modele de hipertensiune experimentală au pus de asemenea în evidență creșteri de reactivitate vasculară (75, 76). Un mare interes l-au suscit în acest sens șobolanii cu hipertensiune spontană, varianta Aoki-Okamato, considerată pînă la un

punct o variantă animală a hipertensiunii esențiale umane. Studiile privind reactivitatea vasculară a acestor șobolani nu au arătat însă deosebiri față de normal (35, 77, 80).

A fost urmărit efectul diverselor substanțe farmacologice, ca și al modificărilor ionice asupra reactivității vasculare. Astfel s-a demonstrat că hidroclorotiazida scade reactivitatea vasculară digitală a hipertensivilor (52, 59) și același efect îl prezintă guanetidina, spiro lactonele (81, 82) (fig. 30). Cortizonul scade reactivitatea vasculară a hipertensivilor, dar o crește pe cea a normotensivilor (83). Aceste fapte au fost puse în legătură cu modificările electrolitice ce ar putea fi induse de aceste substanțe în fibra musculară netedă.

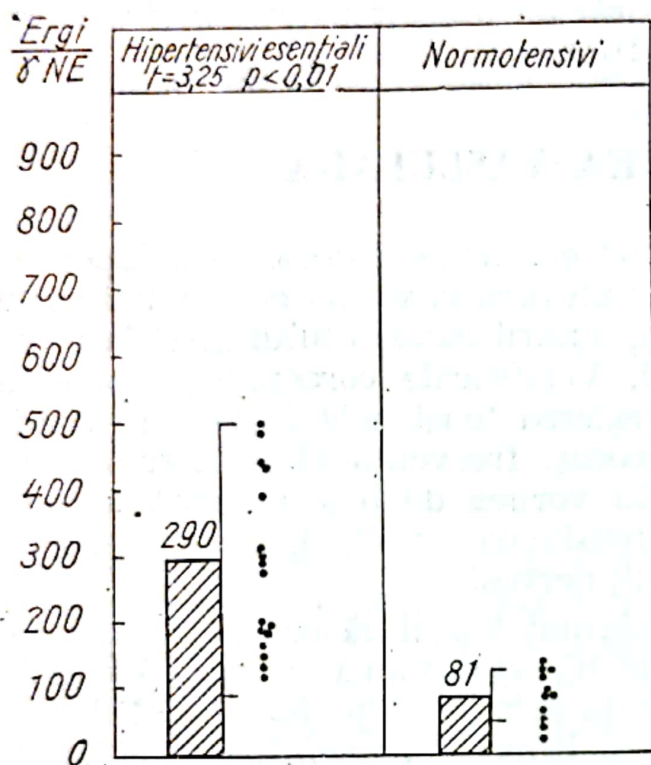


Fig. 29. — Reactivitatea vasculară digitală la hipertensivii esențiali în comparație cu normotensivii.

Unii au pus efectul hidroclorotiazidei în legătură cu spolierea de Na a fibrei musculare netede (51, 59). Observații personale ne fac să înclinăm spre ideea că scăderea reactivității este în legătură cu spolierea de potasiu, întrucât scăderea concentrației intracelulare a K în mușchi corelează semnificativ cu scăderea reactivității vasculare (52) (fig. 27). Un fapt de observație recent ridică o problemă interesantă privind reactivitatea vasculară: încărcările acute cu sodiu la șobolani cu hipertensiunea spontană realizează creșteri semnificative ale reactivității vasculare paralel cu creșteri ale concentrației intracelulare de K în mușchi (35). Observații *in vitro* au demonstrat augmentarea reactivității vasculare atunci când concentrația Na crește în mediul extracelular și scăderea ei atunci când crește concentrația de K. Aceasta implică gradientele Na_e/Na_i sau K_i/K_e (64). S-ar putea ca reactivitatea celulei musculare să nu depindă atât de cantitatea de ioni dintr-un compartiment sau altul, cât de raportul lor de concentrație de o parte și alta a membranei. Hiperpolarizarea membranei ar trebui teoretic să scadă excitabilitatea, să crească pragul de depolarizare. Dar nu este sigur dacă, atunci când se testează „reactivitatea” vasculară se testează excitabilitatea celulei musculare netede la un stimul dat sau se testează contractilitatea acesteia. Contractilitatea poate fi crescută în condițiile modificării într-un anumit sens al concentrațiilor electrolitice intracelulare sau extracelulare, independent de variațiile excitabilității. Depleția cronică de potasiu pare să suprimă activitatea contractilă atât a mușchiului cardiac, cât și a mușchilor netezi vasculari. Efectul unui aport sodic crescut mărește conținutul de sodiu și apă al aortei, dar nu se cunoaște efectul asupra vaselor de rezistență.

Administrarea de corticosteroizi are un binecunoscut efect hipertensiv atât la om, cât și la animal. Presiunea arterială poate fi diminuată prin adrenalectomie sau prin administrarea unor substanțe care antagonizează acțiunea corticosteroizilor. Este cunoscut faptul

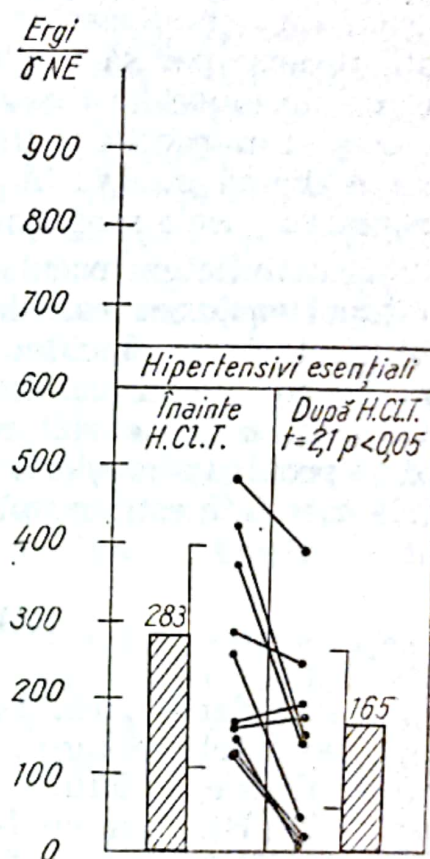


Fig. 30. — Scăderea reactivității vasculare digitale la hipertensivii esențiali după tratament cu hidroclorotiazidă.

că o parte din hipertensiuni se datorează unei secreții crescute de corticosteroizi : hiperaldosteronism primar, sindrom Cushing, deficiențele de 11- și 17-hidroxilare.

În același timp, adăugarea de corticosteroizi într-o baie cu fibre musculare netede nu are efect asupra tensiunii de contracție a acestora și administrarea intraarterială de corticosteroizi rămâne fără efect asupra rezistenței vasculare.

Probabil că efectul corticosteroizilor de creștere a valorilor tensionale nu se realizează printr-un mecanism direct de acțiune. Observații recente par să dovedească faptul că aldosteronul scoate sodiul din celula musculară netedă în spațiul extracelular, iar concentrația potasiului extracelular tinde să scadă. În hipertensiunea experimentală realizată cu DOCA + sare, s-a găsit un conținut crescut de potasiu în vasele sanguine.

Reactivitatea vasculară trebuie considerată ca fiind cert crescută în hipertensiunea esențială. Ce rol are aceasta în patogenia bolii rămâne încă de elucidat. Existența unei hiperreactivități vasculare, chiar atunci când valorile tensionale sînt scăzute sau normale sau încă înainte de dezvoltarea unei hipertensiuni, pledează pentru faptul că problema creșterii rezistenței periferice în hipertensiunea arterială esențială este complexă, probabil multifactorială.

ROLUL RINICHIULUI

Interrelația rinichi-hipertensiune constituie una din problemele de patologie care intrigă și astăzi. Rămîne actuală dilema dacă rinichiul este o victimă sau un complice în hipertensiunea arterială esențială (84). Pare un fapt bine stabilit însă că, inițial — atît morfologic, cît și funcțional —, rinichiul este normal în hipertensiunea esențială. Aceasta ar pleda pentru considerarea rinichiului ca fiind mai mult o victimă, cel puțin în hipertensiunea esențială benignă. În hipertensiunea malignă, însă, fenomenele lezionale și de alterare funcțională ale rinichiului sînt extrem de precoce, produse eventual prin mecanism autoimun (85) — de aici impresia clinicianului că rinichiul este un complice, dacă nu chiar cauza directă a bolii. Este binecunoscută hipertensiunea prin creșterea rezistenței periferice din afecțiunile parenchimotoase renale bilaterale de tip inflamator. Mecanismul creșterii acestei tensiuni, cel puțin în formele cronice, rămîne încă de elucidat.

Richard Bright a descris, cu mult timp în urmă, asocierea afecțiunilor parenchimotoase renale severe cu hipertrofia ventriculară stîngă. Astăzi, se știe că transplantarea unui rinichi normal la bolnavi

uremici și hipertensivi conduce la o scădere dramatică a valorilor tensionale la cifre normale. De aici, rolul important pe care îl are rinichiul — cel puțin în unele forme de hipertensiune. Hipervolemia din afecțiunile parenchimatoase difuze ar explica, uneori, creșterea valorilor tensionale. Există totuși observații care fac probabilă intervenția și a altor factori de natură renală. Astfel, în stenoza de arteră renală, hipertensiunea nu se produce prin hipervolemie. La om și la șobolan, această hipertensiune apare în prezența unui rinichi normal de partea opusă. La oaie, s-a demonstrat o hipertensiune renovasculară experimentală, cu o reducere a volemiei. Declamparea arterei renale duce la normalizarea valorilor tensionale, fără influențarea volemiei. La scurt timp după clamparea unei artere renale, hipertensiunea care apare este normalizată dacă se administrează un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei I. Administrarea inhibitorului după o săptămână nu mai are același efect. Menținerea animalelor pe un regim hiposodat face însă efectivă acțiunea inhibitorului. Faptele se prezintă ca și cum, atunci când volemia se menține scăzută, angiotensina este factorul care produce hipertensiunea, iar atunci când volemia este crescută, mecanismul reninic trece pe planul al doilea. În ambele situații însă valorile tensionale sînt crescute. Angiotensina contribuie, de asemenea, la vasoconstricția arteriolară în majoritatea cazurilor de hipertensiune malignă umană, întrucît inhibitorii specifici ai angiotensinei II normalizează tensiunea în aceste cazuri (86).

Leziunile de angioscleroză renală apar tardiv în evoluția hipertensiunii arteriale esențiale și se pare că numai la o parte din bolnavi. Coafectarea funcțională renală este și ea tardivă, iar procentul hipertensiunilor esențiale care ajung la insuficiență renală nu depășește 15% (87).

Primele funcții care se alterează sînt în mod caracteristic cele tubulare, cu menținerea relativ normală, pentru multă vreme, a *clearance*-urilor glomerulare. Funcțiunea de filtrare apare crescută, și acest fapt a fost atribuit unui spasm posibil pe arteriola eferentă. Funcția de concentrare a tubului renal este însă păstrată mult timp, spre deosebire de ceea ce au comunicat unii autori mai de mult.

O tehnică mai rafinată de studiere a funcției de concentrare tubulară este aceea a transferului de „apă liberă” în concentrație. Într-o lucrare recentă, am arătat că acest transfer este normal la hipertensivii esențiali în fazele inițiale ale bolii, fiind perfect superpozabil cu al normotensivilor. Această constatare este valabilă și la rate înalte ale *clearance*-ului osmolar (63). Observațiile acestea nu confirmă altele mai vechi, care descriau o limitare a transferului de

„apă liberă“ la hipertensivii esențiali, direct sau raportat la valoarea clearance-ului osmolar (88) (fig. 31).

Un capitol de medicină experimentală care a centralizat atenția asupra rinichiului a fost acela al hipertensiunilor experimentale realizate prin inducerea unor leziuni sau tulburări hemodinamice renale. În acest sens, amintim hipertensiunea șobolanilor prin nefrectomie

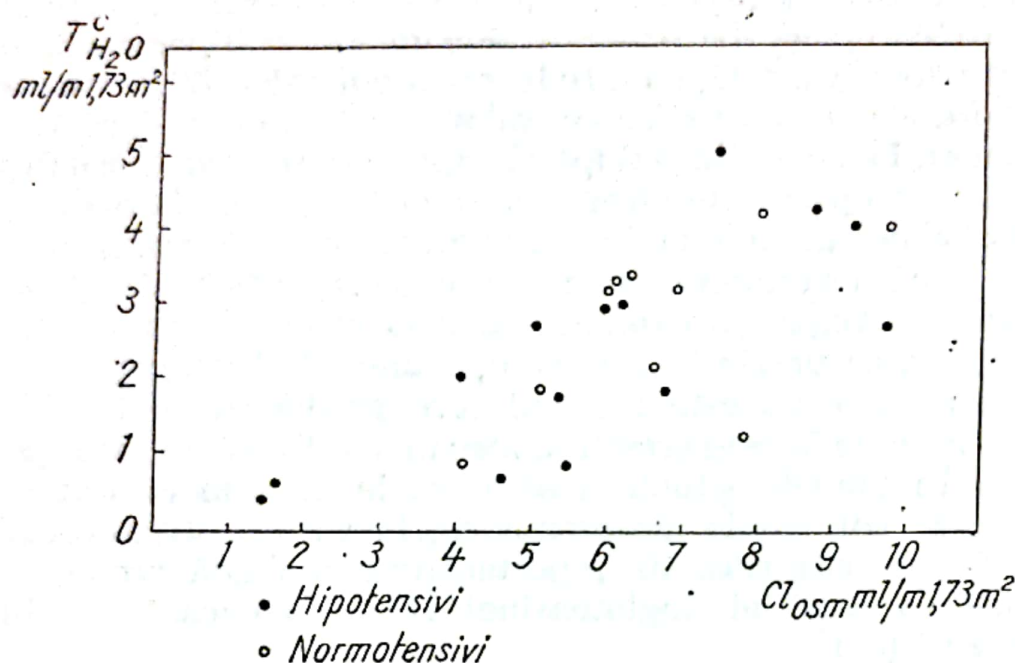


Fig. 31. — Transferul de apă „liberă“ ($T_{H_2O}^C$) la hipertensivii esențiali comparativ cu normotensivii, la diverse rate ale clearance-ului osmolar.

subtotală bilaterală, experimentul Goldblatt cu clamparea de arteră renală și diversele sale variante (clampare unilaterală, bilaterală, cu nefrectomie controlaterală), hipertensiunea de tip Grollman cu comprimarea parenchimului renal prin ligatura „în 8“ sau de tip Page prin îmbrăcarea în celofan, cu crearea unei perinefrite constrictive — toate avînd ca rezultat realizarea unei ischemii renale, cu producerea hipertensiunii. Unele hipertensiuni experimentale induse prin ingestia crescută de sare, sare + DOCA, sare + aldosteron, efectul de facilitare pe care îl are nefrectomia uni- sau bilaterală, instalarea precoce a unor leziuni morfologice vasculare renale au fost argumente aduse de cercetare în sprijinul rolului pe care îl poate avea rinichiul în producerea sau menținerea unei hipertensiuni.

Totuși, curînd, cercetătorii au realizat că, de fapt, aceste modele experimentale sînt mai ales sugestive ca mecanism patogenic pentru diversele hipertensiuni din nefropatiile difuze uni- sau bilaterale,

aşa cum experimentul Goldblatt a dus la descoperirea variantei sale naturale din clinica umană — hipertensiunea prin stenoză de arteră renală —, în acelaşi timp ele fiind departe, prin caracteristicile clinice şi fiziopatologice, de hipertensiunea arterială esenţială. În ultimii ani, Okamoto şi Aoki, Dahl şi colab., Smirk şi colab. (89—91) au reuşit să izoleze, prin încrucişare selectivă, o tulpină de şobolani cu hipertensiune arterială spontană. Studiile hemodinamice ale lui Frohlich au demonstrat că, iniţial, aceşti şobolani prezintă un debit cardiac crescut, care după aproximativ 5—6 luni de viaţă se normalizează însă, crescând progresiv rezistenţa periferică (92). Acest tip de hipertensiune experimentală s-ar apropia mai mult de tipul de hipertensiune esenţială întâlnit la om, iar şobolanii cu hipertensiune spontană nu prezintă leziuni renale, cel puţin în fazele iniţiale ale bolii.

În afara mecanismelor hipertensive renale, cum ar fi sistemul renină-angiotensină-aldosteron, pare indubitabil astăzi faptul că rinichiul poate avea, în anumite condiţii, şi un rol antihipertensiv. Îndepărtarea rinichiului contralateral la cîini cu hipertensiune Goldblatt, ca şi nefrectomia unilaterală în hipertensiunea steroidică conduc la creşterea valorilor tensionale. Nefrectomia bilaterală sau leziunile parenchimotoase renale severe pot provoca, la om, hipertensiune. Transplantarea unui rinichi normal în aceste cazuri poate vindeca complet hipertensiunea arterială. Implantarea unor fragmente medulare renale sub pielea şobolanilor şi iepurilor hipertensivi scade valorile tensionale. Dacă aceste fragmente sînt extirpate chirurgical, valorile tensionale revin la nivelul iniţial. Examenul histologic al acestor fragmente extirpate pune în evidenţă o abundenţă de celule interstiţiale cu granulaţii lipidice de tipul celor găsite la om, şobolan şi iepure în papilele renale. În culturi de ţesuturi, aceste celule secretă prostaglandina E_2 . Celulele interstiţiale ar putea fi, în parte, răspunzătoare de acţiunea hipotensivă a unui rinichi normal.

Prostaglandina E_2 , care se găseşte în medulară în cantitatea cea mai mare, ca şi prostaglandina A_2 , are efect hipotensiv prin vasodilataţie, cu acţiune directă asupra peretelui vascular, cu scăderea rezistenţei periferice, creşterea debitului cardiac, a frecvenţei cardiace şi a fluxului sanguin renal. Prostaglandina F_2 este, dimpotrivă, vasoconstrictoare, crescînd tensiunea arterială, dar ea se găseşte în cantitate mult mai mică (93). Efectul circulator al acestor prostaglandine este relativ incert, întrucît concentraţia lor liberă în plasmă este miniră, sub 1 mg la litru. Pare că efectul lor este mai ales *in situ*, adică la locul sintezei, fiind un fel de modulatori hormonal, influenţînd biosinteza adenozinmonofosfatului ciclic. Pe de altă parte, degradarea metabolică a prostaglandinelor este foarte rapidă, fiind realizată mai ales de prostaglandin-15-dehidrogenază. Aceasta are



activitatea cea mai pronunțată în plămîn, splină și rinichi (94). Mai mult de 90% din prostaglandina E administrată intravenos în doze de 0,1—1 g/kilocorp este inactivată printr-o singură trecere a singelui prin plămîn. Prostaglandina A₂ este însă rezistentă la această formă de degradare, astfel încît, dacă rinichiul ar produce această substanță chiar în cantități mici, o acțiune vasculară periferică ar fi posibilă. În general, se admite că prostaglandinele renale au un efect hipotensiv, cel puțin așa rezultă din experimentele în care au fost administrate la șobolanii cu hipertensiune renovasculară sau la cîinii cu hipertensiune renoprivă (95). În aceeași ordine de idei, mai amintim efectul natriuretic al prostaglandinelor, secundar fie vasodilatării renale sau redistribuirii fluxului sanguin, fie implicării lor directe în metabolismul celulei tubulare.

S-a demonstrat și o dependență a fenomenului de autoreglare renală de sinteza prostaglandinelor. Prostaglandinele par să aibă și un rol de inhibiție a efectelor vasoconstrictoare renale ale angiotensinei și norepinefrinei și, de asemenea, un rol inhibitor asupra reninei. În ocluziile acute de arteră renală, prostaglandinele sînt eliberate în circulație din rinichiul contralateral, ca răspuns la creșterea angiotensinei plasmatică. Faptul că, uneori, nefrectomia bilaterală duce la hipertensiune sugerează că rinichii ar putea avea o acțiune vasodilatatoare și că această acțiune ar aparține prostaglandinelor. Prostaglandinele, eliberate sub acțiunea unor stimuli vasoconstrictori, par să aibă un efect inhibitor asupra acestora. Aceasta ar putea reprezenta un sistem de *feed-back*, de menținere a homeostaziei circulației renale și de apărare față de o vasoconstricție renală excesivă cu hipertensiune. În ce măsură aceste substanțe ubiquitare în țesuturile organismului ar putea interveni direct sau indirect, prin activitatea lor locală, asupra mecanismelor de transfer hidroelectrolitic din tubul renal și în patogenia hipertensiunii, mai ales a celei esențiale, rămîne însă o problemă pur speculativă.

Aprofundînd fiziologia renală, o serie de factori privind excreția apei și electroliților în hipertensiune pot fi luați în discuție. Presiunea de perfuzie a rinichiului ar putea influența mecanismele de excreție a apei și electroliților în variate moduri :

1. Creșterea cantității filtrate la glomerul, cu dezechilibrarea balanței glomerulotubulare (96).
2. Inducerea unor modificări ale geometriei tubilor proximali prin variația cantității de filtrat cu modificarea reabsorbției proximale (97).
3. Creșterea presiunii interstițiale renale, cu deprimarea reabsorbției proximale de Na și apă (98).

4. Modificarea distribuției fluxului sanguin între glomerulii corticali și cei juxtaglomerulari (99, 100).

Glomerulii corticali au o ansă Henle și un tub distal mai scurt decât cei juxtaglomerulari, excreția de apă și Na a primilor fiind astfel mai mare. În inducerea acestei redistribuții ar putea participa sistemul renină-angiotensină sau/și nervii simpatici. Conținutul de renină al celulelor juxtaglomerulare din nefronii corticali este foarte mare; cel din celulele juxtaglomerulare ale nefronilor juxtaglomerulari este redus.

5. Creșterea vitezei de circulație a filtratului prin nefron, cu reducerea timpului de efectuare a transferului electrolitic și hidric (101). Acest fapt poate avea și un efect de „spălare” medulară a osmolarității interstițiale, care rezultă din scăderea acesteia.

Cu toate acestea, bilanțul sodic și hidric al hipertensivului esențial, așa cum s-a mai arătat, a fost găsit asemănător cu al normotensivilor, indiferent de conținutul sodic al organismului, de cantitatea de aport sodic, de gradul prealabil de depleție sodică. Marile funcții de filtrare, retroresorbție tubulară proximală și distală, de secreție, de concentrație, de transfer al apei și electroliților sînt similare cu acelea ale normotensivilor, înainte de apariția semnelor de insuficiență cardiacă sau renală. Singura anomalie funcțională renală — prezentă se pare încă înainte de apariția valorilor tensionale crescute și care nu corelează cu aceste valori — este fenomenul de natriureză exagerată (45). El rezidă în esență în faptul că, la o încărcare cu sodiu, hipertensivul reacționează cu un exces de natriureză (102, 103) și kaliureză (63). Expansiunea sectorului extracelular se însoțește, în general, de o creștere a salivezei și diurezei, prin depri-marea funcțională a tubului proximal atît la normotensivi, cît și la hipertensivi. Trebuie arătat aici că nu numai sodiul declanșează natriureza exagerată la hipertensivi, cu toate că acesta este stimulul cel mai eficient. Aceasta s-a observat și după administrarea clorurii de potasiu (63), ca și după soluții de manitol, glucoză și chiar după ingestia orală a unor cantități mari de apă sau bere (fig. 32).

Prima tendință de explicare a acestui fenomen a fost aceea că hipertensivii esențiali au o hipersensibilitate la expansiunea volumului extracelular, reacționînd prin natriureză și diureză (104—106). Observațiile noastre — în care încărcările sodice au fost minime, cu evitarea încărcărilor volumetrice sau osmotice extracelulare — au arătat că fenomenul natriurezei exagerate a hipertensivului se menține și în aceste condiții, făcînd puțin probabilă explicația că aceasta s-ar datora expansiunii sectorului extracelular. Natriureza exagerată, care apare după *stress* emoțional, administrarea intravenoasă de angiotensină, adrenalină sau noradrenalină — situații în care volu-



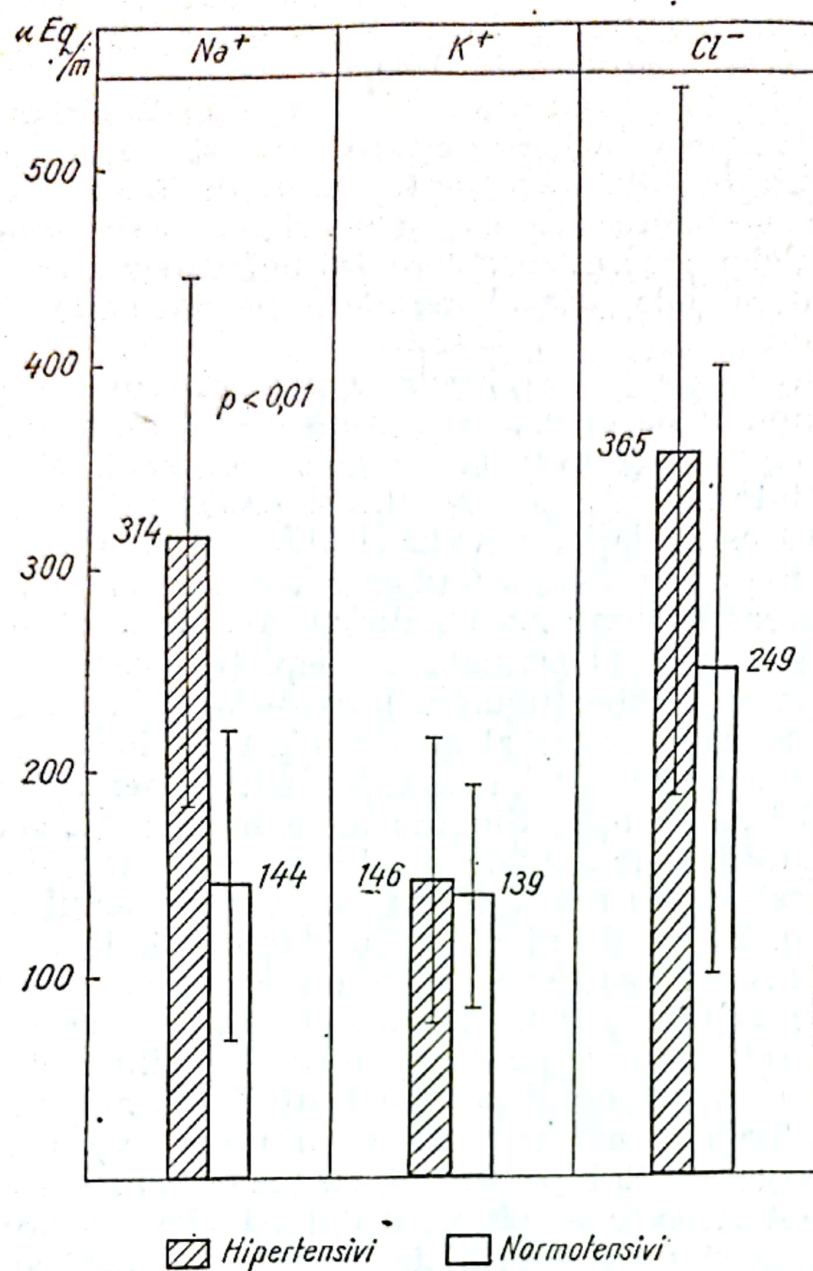


Fig. 32. — Eliminările electrolitice urinare la hipertensivii esențiali după perfuzia cu NaCl.

mul intravascular nu este expansionat, ci, dimpotrivă, chiar micșorat uneori — este un argument în plus pentru faptul că fenomenul nu ar ține de expansionarea volumului extracelular. S-a crezut că natriureza ar fi indusă de o creștere a reninei, dar lucrări recente au demonstrat că realitatea este exact inversă (107). Dealtfel, natriureza exagerată există și în hipertensiunea din aldosteronismul primar, în care activitatea reninică plasmatică este suprimată. De asemenea, nu s-a descris o activitate natriuretică a angiotensinei la bolnavii cu

insuficiență suprarenală, la care activitatea reninică plasmatică este foarte mare. Fenomenul de natriureză exagerată nu este influențat de mineralocorticoizii suprarenali (108). Totuși, s-a demonstrat că natriureza hipertensivilor este mai mare la cei cu valori plasmatiche reninice mici sau la cei cu răspuns reninic slab la solicitare prin spoliere sodică cu diuretice (107). Acest fenomen nu pare a fi explicat prin dezechilibrul balanței glomerulotubulare, datorit creșterii fracțiunii sodice filtrate (109). Acest fapt ar fi verosimil dacă am observa natriureza exagerată numai atunci cînd se administrează intravenos soluții saline hipertotonice, care ar putea induce, prin creșterea natriemiei, o sporire a cantității de sodiu filtrate. Fenomenul a fost găsit însă prezent și după încărcări izotonice sau chiar hipotonice (63, 105).

De asemenea, nu se poate vorbi de o deprimare a retroresorbției sodice în tubul distal, deoarece funcțiile privind transferul de apă liberă în concentrație — indice indirect al transferului de sodiu — au fost găsite normale (110).

În patogeneza natriurezei exagerate intervin, probabil și mai ales, mecanisme tubulare. Pentru creșteri similare ale sodiului filtrat în glomerul, hipertensivii excretă cantități cam de două ori mai mari decît normotensivii. Cantitatea de sodiu excretată de hipertensivi în aceste condiții reprezintă cam 15% din cantitatea filtrată în glomerul — o cantitate atît de mare, încît, dacă ea ar fi prezentă în absența încărcării, ar duce probabil la epuizarea întregului capital sodic al organismului (aproximativ 50 mEq/kilocorp) în 24 de ore. Ipotetic, se pare că tot tubul proximal ar fi sediul producerii acestui fenomen. Explicația posibilă ar fi depășirea capacității maxime de reabsorbție tubulară, în cazul încărcărilor mari. Dar în cazul încărcărilor mici această explicație nu mai poate fi plauzibilă. În acest caz, o altă ipoteză care ar putea fi incriminată este intervenția unor mecanisme de control intrarenale, care ar avea un comportament specific în hipertensiunea arterială.

O observație interesantă este toleranța mai mare a hipertensivilor la încărcări saline hipertotonice mari, toleranță proporțională și în directă legătură cu valoarea natriurezei exagerate. Fenomenele de deshidratare celulară apar relativ mai tîrziu la hipertensivi decît la normotensivi (111). După perfuzarea soluției de clorură de sodiu 5%, hipertensivii excretă în urină în prima oră 14,3% din cantitatea de sodiu administrată, în comparație cu normotensivii care excretă 1,4%. Osmolaritatea plasmatică crește la normotensivi, în aceste condiții, cu 49 mosm/kg H₂O, comparativ cu 16 mosm/kg H₂O la hipertensivi. Aceasta sugerează că natriureza exagerată ar putea reprezenta un

mecanism de apărare față de modificările osmolarității intracelulare, care ar fi fost găsită crescută la hipertensivii esențiali (38).

Observațiile lui De Wardener și colab. (112) au impus în atenția cercetărilor din ultimii ani problema hormonului natriuretic. Perfuziile saline la ciini, sub tratament cu doze mari de ADH și mineralocorticoizi, induc diureză și natriureză prompte. Efectul este prezent și după denervare renală, ca și după refacerea presiunii coloid-osmotice plasmatice cu soluții de albumină. S-a presupus că acest efect, independent de prezența mineralocorticoizilor și ADH, se datorează intervenției unui factor tot umoral, de origine extra- sau intrarenală, sensibil la expansiunea spațiului extracelular, cu efect de deprimare a resorbției de sodiu și apă la nivelul tubului proximal. Dacă există sau nu un exces de hormon natriuretic la hipertensivi, dacă este sau nu vorba de o sensibilitate exagerată a hipertensivului, în sensul declanșării mai prompte a secreției acestui eventual hormon la variații ale sectorului extracelular — iată câteva dintre problemele pe care cercetarea va trebui să le rezolve în viitor.

În hipertensiunea avansată se pare însă că rinichiul devine profund alterat prin procesul de nefroscleroză difuză, fiind adesea un factor determinant pentru evoluția bolii. Obliterarea arterelor și arteriolelor renale poate duce la hialinizarea ischemică a glomerulilor și atrofierea celulelor tubulare. Eliminarea pe această cale a nefronilor poate deveni atât de importantă, încât să apară o azotemie ușoară sau moderată. În hipertensiunea malignă, valorile tensionale foarte mari, ca și excesul de angiotensină și aldosteron produc leziuni necrotice severe în arterele mici și arteriole, cu obliterarea lor. Eliminarea nefronilor este rapidă și insuficiența renală se instalează în câteva luni. Procesul de nefroscleroză — benign sau malign — agravează evident hipertensiunea. Rezultatul este un ciclu vicios: hipertensiunea lezează rinichiul, iar rinichiul întreține și agravează hipertensiunea.

O altă problemă care trebuie abordată în fiziopatologia hipertensiunii arteriale esențiale este aceea a efectului antihipertensiv al spolierii de sodiu. În 30—40% din cazuri, o restricție numai dietetică de sodiu este de natură să influențeze favorabil o hipertensiune esențială. Salureticele au un efect hipotensiv similar cu restricția dietetică de sodiu. Nu pare să existe vreo corelație între reducerea spațiului extracelular sau a volemiei induse de saluretice și influențarea valorilor tensionale. Natriemia nu este influențată de saluretice. Salureticele nu au acțiune vasotropă directă (113). De asemenea, nu apare un hiperaldosteronism secundar după utilizarea îndelungată a salureticelor (114), cu toate că activitatea reninică plasmatică crește. Este foarte probabil ca acțiunea hipotensivă a salureticelor să fie în

legătură cu modificarea proprietăților contractile ale fibrei musculare netede din peretele vascular (52, 59). Analizarea mai aprofundată a acestor aspecte se va face în capitolul de terapie.

BIBLIOGRAFIE

1. **Benson, H.** — Conditioned Modifications of Blood Pressure. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub. red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune Stratton, New York, 1973.
2. **Harris, R. E., Forsyth, R. P.** — Personality and Emotional Stress in Essential Hypertension in Man. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
3. **Panaiteanu, Gh., Constantinescu, M.** — Date asupra relației dintre factorii neuropsihici și hipertensiunea arterială, *Med. interna (Buc.)*, 25 : 521, 1973.
4. **Thurm, R. H., Smith, W. M.** — On Resetting of „Barostats“ in Hypertensive Patients, *J. Amer. med. Ass.*, 201 : 301, 1967.
5. **Kezdi, P., Spickler, J. W., Kordenat, R. K.** — Alteration of Baroreceptor Function in Chronic Renal Hypertension. In: „Clinical Application of Carotid Sinus Nerve Stimulation in Hypertension“, 2—3.IX.1971, Medtronic Inc. Amsterdam (in vol.).
6. **McCubbin, J. W., Green, J. H., Page, I. H.** — Baroreceptor Function in Hypertension, *Circulat. Res.*, 4 : 205, 1966.
7. **Koepchen, H. P.** — Central Control of Baroreceptor Mechanism. In: „Clinical Application of Carotid Sinus Nerve Stimulation in Hypertension“, 2—3.IX.1971, Medtronic Inc., Amsterdam (in vol.).
8. **Korner, P. I., Shaw, J., Uther, J. B., West, M. J., McRitchie, R. J., Richards, J. G.** — Autonomic and Non-autonomic Circulatory Components in Essential Hypertension in Man, *Circulation*, 48 : 107, 1973.
9. **Gitlow, S. E., Mendlowitz, M., Smith, A., Gall, E., Wolf, R. L., Naftchi, N. E.** — Pharmacology and Metabolism of Norepinephrine in Patients with Essential Hypertension, *Amer. J. Cardiol.*, 9 : 717, 1962.
10. **Serrano, P. A., Figueroa, G., Torres, Z. M., Ramirez, Del Angel, A.** — Adrenaline, Noradrenaline and Dopamine Excretion in Patients with Essential Hypertension, *Amer. J. Cardiol.*, 13 : 484, 1964.
11. **Gitlow, S. E., Mendlowitz, M., Bertani, L. M., Wiek, E. K.** — Tritium Excretion of Normotensive and Hypertensive Subjects after Administration of Tritiated Norepinephrine, *J. Lab. clin. Med.*, 73:129, 1969.
12. **De Champlain, J., Krakoff, L. R., Axelrod, J.** — Interrelationship of Sodium Intake, Hypertension and Norepinephrine Storage in the Rat, *Circulat. Res.*, 24: I—75, 1969.
13. **Genest, J., Biron, P., Koiw, E., Nowaczynski, W., Chrétien, M., Boucher, R.** — Adrenocortical Hormones in Human Hypertension and their Relation to Angiotensin, *Circulat. Res.*, 9:775, 1961.
14. **Laragh, J. H.** — Interrelationships between Angiotensin, Norepinephrine, Epinephrine, Aldosterone Secretion and Electrolyte Metabolism in Man, *Circulation*, 25:203, 1962.

15. Tobian, L., Coffee, K., Ferreira, D., Meuli, J. — The Effect of Renal Perfusion on the Net Transport of Sodium Out of Distal Tubular Urine as Studied with Stop-flow Technique, *J. clin. Invest.*, 43:118, 1964.
16. Witty, R. T., Davis, J. O., Johnson, J. A., Prewitt, R. L. — Effects of Papaverine and Hemorrhage on Renin Secretion in The Non-filtering Kidney, *Amer. J. Physiol.*, 221:1 666, 1971.
17. Thureau, K., Schnermann, J. — Die Natriumkonzentration an den Macula densa Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulus-filtrat (Mikropunktionsversuche), *Klin. Wschr.*, 43:410, 1965.
18. Brown, J. J., Davies, D. L., Lever, A. F., Robertson, J. J. S. — Variations in Plasma Renin Concentration in Several Physiological and Pathological States, *Canad. med. Ass. J.*, 90:201, 1964.
19. Klaus, D., Heizmann, A., Sadowski, P. — Ergebnisse von Bestimmungen des Plasma Renins, *Dtsch. med. Wschr.*, 92:2 114, 1967.
20. Rössler, R., Gaiser, H. — Plasma Aldosteron und Renin Aktivität bei Gesunden unter Natrium-Entzug, *Dtsch. med. Wschr.*, 99:685, 1973.
21. Sturm, A. Jr., Scheja, H. W. — Untersuchungen über die Wirkung des Angiotensin II auf den Kathecholamin-Stoffwechsel beim Menschen, *Klin. Wschr.*, 46:658, 1968.
22. McAllister, R. G., Van Way, C. W., Dayani, K., Anderson, W. J. Temple, E., Michelakis, A.-Coppage, W. S., Oates, J. A. — Malignant Hypertension: Effect of Therapy on Renin and Aldosterone, *Circulat. Res.*, 28—29 (suppl.) II—160, 1971.
23. Cannon, P. J., Ames, R. P., Laragh, J. H. — Relation between Potassium Balance and Aldosterone Secretion in Normal Subjects and in Patients with Hypertensive Adrenal Tubular Disease, *J. clin. Invest.*, 45:865, 1966.
24. Christlieb, A. R., Hickler, R. B., Lauler, D. P., Williams, G. H. — Hypertension with Inappropriate Aldosterone Stimulation A Syndrome, *New Engl. J. Med.*, 281:128, 1969.
25. Glazer, G. A. — Study of Some Hemodynamic Parameters in Essential Hypertension, *Cor et Vasa*, 5:165, 1963.
26. Frohlich, E. D., Ulrych, M., Tarazi, R. C., Dustran, H. P., Page, I. H. — Hemodynamics of Renal Arterial Diseases and Hypertension, *Amer. J. med. Sci.*, 255:29, 1968.
27. Hochrein, H., Schneider, K. W., Schulto-Tigger, G. — Das Verhalten des Herzminuten- und Schlagvolumens bei der essentiellen Hypertonie, *Z. Kreisf. Forsch.*, 52:779, 1963.
28. Eich, R. H., Cuddy, R. C., Smulyan, H., Lyons, R. H. — Hemodynamics in Labile Hypertension, *Circulation*, 34:299, 1966.
29. Folkow, B. — Description of the Myogenic Hypothesis, *Circulat. Res.*, 15 (suppl.) I:279, 1964.
30. Teng, H. C., Shapiro, A. P., Grollman, A. — Volume of Fluid Compartments in Human and Experimental Hypertension, *Metabolism*, 3:405, 1954.
31. Hollander, W. A., Chobanian, A. V., Burrows, B. A. — Body Fluid and Electrolyte Composition in Arterial Hypertension, *J. clin. Invest.*, 40:408, 1961.
32. Eisenberg, S., Wolf, P. C. — Plasma Volume after Posture Changes in Hypertensive Subjects, *Arch. intern. Med.*, 115:17, 1965.
33. Mertz, D. P. — Beziehungen zwischen extrazellulären Flüssigkeitsvolumen und renaler Natriumausscheidung bei diätätischem Natriumentzug, *Verh. dtsch. Ges. Kreis. Forsch.*, 26:285, 1960.



34. Grollman, A., Shapiro, A. P. — The Volume of The Extracellular Fluid in Experimental and Human Hypertension, *J. clin. Invest.*, 32:312, 1953.
35. Moldovan, T., Onesti, G. — Vascular Reactivity in Spontaneous Hypertensive Rats; the Influence of NaCl, *Clim. Sci.* (sub tipar).
36. Chobanian, A. V., Burrows, B. A., Hollander, W. — Body Fluid and Electrolyte Composition in Arterial Hypertension, *J. clin. Invest.*, 40:416, 1961.
37. Tarazi, R. C., Dustan, H. P., Frohlich, E. D. — Relation of Plasma to Interstitial Fluid Volume in Essential Hypertension, *Circulation*, 40:357, 1969.
38. Moldovan, T., Idu, S. M., Caroli, T., Anastasiu, R., Mihai, N. — Hydro-electrolytical Content and Concentration of Stimulated Muscle in Essential Hypertensives as Compared with Normotensives, *Z. Kreisl. Forsch.*, 61:350, 1972.
39. Tobian, L., Janecek, J., Tomboulion, A., Ferreira, D. — Sodium and Potassium in The Walls of Arterioles in Experimental Renal Hypertension, *J. clin. Invest.*, 40:1922, 1961.
40. Dustan, H., Bravo, L. E., Tarazi, R. C. — Volume Dependent Essential Steroid Hypertension, *Amer. J. Cardiol.*, 31:606, 1973.
41. Mertz, D. P., Keine, H. — Über das Verhalten physiologisch aktiver extrazellulärer Volumenphasen bei essentieller Hypertonie und den Mechanismus der antihypertensiven Wirkung einer Natriumrestriktion, *Klin. Wschr.*, 39:1123, 1961.
42. Guyton, A. C., Coleman, T. G., Cowley, A. W., Norman, R. A. jr., Davis Manning, R. jr., Liard, J. F. — Relationship of Fluid and Electrolytes to Arterial Pressure Control and Hypertension: Quantitative Analysis of an Infinite-gain Feedback System. In: „Hypertension: Mechanisms and Management (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
43. Schechter, P. J., Horwitz, D., Henkin, R. — Sodium Chloride Preference in Essential Hypertension, *J. Amer. med. Ass.*, 225:1311, 1973.
44. Wolman, S., Mandel, I. D., Thomson, R. H. jr., Laragh, J. H. — Salivary Electrolytes and Salt Taste Thresholds in Hypertension, *J. chron. Dis.*, 20:833, 1967.
45. Green, D. M., Johnson, A. D., Bridges, W. C., Lehmann, J. H. — Stages of Salt Exchange in Essential Hypertension, *Circulation*, 9:416, 1954.
46. Dahl, L. K., Stall, B. G., Cotzias, G. C. — Metabolic Effects of Marked Sodium Restriction in Hypertensive Patients; Changes in Total Exchangeable Sodium and Potassium, *J. clin. Invest.*, 33:1397, 1954.
47. Schackow, E., Dahl, L. K. — Effects of Chronic Excess Salt Ingestion: Lack of Gross Salt Retention in Salt Hypertension, *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 122:952, 1966.
48. Onesti, G., Kim, K. E., Schwartz, A., Ramirez, O., Brest, A. N., Swartz, C. — Vascular Factors in Renal Hypertension, *Proc. IV International Congress of Nephrology, Stockholm*, 22—27. VI, 1969, p. 308.
49. Daniel, E. E., Dawkins, O. — Aorta and Smooth Muscle Electrolytes During Early and Late Hypertension, *Amer. J. Physiol.*, 190:71, 1957.
50. Losse, H., Zunkley, H., Wehmeier, H. — Intrazelluläre Elektrolytveränderungen bei arterieller Hypertonie (Untersuchungen an Erythrozyten), *Z. Kreisl. Forsch.*, 55:113, 1966.

51. Villamil, M. F., Yeyati, N., Enere, M. A., Rublames, C., Taquini, A. C. — Effect of Longterm Treatment with Hydrochlorothiazide on Water and Electrolytes of Muscle in Hypertensive Subjects, *Amer. Heart. J.*, 65:294, 1963.
52. Moldovan, T., Idu, S. M., Anastasiu, R., Mihai, N. — Muscle and Red Cell Electrolytes in Essential Hypertension; Correlation with Vascular Reactivity; the Effect of Hydrochlorothiazide, *Z. Kreisl. Forsch.*, 61:357, 1972.
53. Tobian, L., Fox, A. — The Effect of Norepinephrine on The Electrolyte Composition of Arterial Smooth Muscle, *J. clin. Invest.*, 35:297, 1956.
54. Friedman, S. M., Friedman, C. L., Nakashima, N. — Effect of Angiotensin on the Distribution of Sodium, Potassium and Water in the Rat, *Nature (Lond.)*, 180:194, 1957.
55. Brunner, H. R., Chang, P., Wallach, R., Sealy, J. E., Larragh, J. H. — Angiotensin II Vascular Receptors: Their Avidity in Relationship to Sodium Balance, the Autonomic Nervous System, and Hypertension, *J. clin. Invest.*, 51:58, 1972.
56. Friedman, S. M., Jamieson, J. D., Friedman, C. L. — Sodium Gradient, Smooth Muscle Tone and Blood Pressure Regulation, *Circulat. Res.*, 7:44, 1959.
57. Finnerty, F. A., Davidov, M., Kakaviatos, N. — Relation of Sodium Balance to Arterial Pressure During Drug Induced Saluresis, *Circulation*, 37:175, 1968.
58. Mertz, D. P. — Zum Mechanismus einer akuten antihypertensiven Wirkung durch pharmakologischen Natriumentzug, *Klin. Wschr.*, 48:187, 1970.
59. Mendlowitz, M., Naftchi, N., Gitlow, S. E., Weinreb, H. L., Wolf, R. L. — The Effect of Hydrochlorothiazide and its Congeneres on the Digital Circulation in Normotensive Subjects and in Patients with Essential Hypertension, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 88:964, 1960.
60. Friedman, S. M., Friedman, C. L. — Effects of Ions on Vascular Smooth Muscle. In: „Handbook of Physiology — Circulation“ (sub red. Hamilton, W. F., Dow, P.), vol. II, American Physiological Society, Washington, D. C., 1963.
61. Edmonds, C. J., Jasani, B. M. — Total Body Potassium Changes with Prolonged Diuretic Therapy, *Amer. Heart. J.*, 85:569, 1973.
62. Funkuchi, S., Hanata, M., Takahashi, N., Demura, H., Goto, K. — The Relationship between Vascular Reactivity and Extracellular Potassium, *Tohoku J. exp. Med.*, 85:181, 1965.
63. Anghel, S., Moldovan, T., Mihai, N. — The Exaggerated Natriuresis in Essential Hypertension; A New Approach. *Z. Kardiol.*, 62:953, 1973.
64. Friedman, S. M., Nakashima, M., Friedman, C. L. — Sodium, Potassium and Peripheral Resistance in the Rat Tail, *Circulat. Res.*, 13:223, 1963.
65. Laszt, L. — Effect of Potassium on Muscle Tension, Especially on that of Vascular Muscle, *Nature (Lond.)*, 185:696, 1960.
66. Streeten, D. H. P., Vaughan-Williams, E. M. — Loss of Cellular Potassium as a Cause of Intestinal Paralysis in Dogs, *J. Physiol. (Lond.)*, 32:538, 1953.
67. Bohr, D. F., Grulet, P. L. — Role of Electrolytes on the Contractile Machinery of Vascular Smooth Muscle, *Amer. J. Cardiol.*, 8:548, 1968.
68. Schröder, H. A. — Mechanisms of Hypertension, Charles C. Thomas, Springfield, 1957.

69. **Greene, M. A., Boltax, A. J., Lustig, G. A., Rogow, E.** — Circulatory Dynamics During the Cold Pressor Test, *Amer. J. Cardiol.*, 16:54, 1965.
70. **Doyle, A. E., Fraser, J. R. E.** — Vascular Reactivity in Hypertension, *Circulat. Res.*, 9:755, 1961.
71. **Wessels, F., Losse, H.** — Beziehungen zwischen Natriumstoffwechsel der Erythrozyten und Gefäßreagibilität bei Normotonikern mit familiärer Hochdruckbelastung, *Klin. Wschr.*, 45:850, 1967.
72. **Mendlowitz, M., Torosdag, A., Sharney, L.** — The Force and Work of Digital Arteriolar Vasoconstriction in Hypertension, *J. appl. Physiol.*, 10:436, 1957.
73. **Mendlowitz, M., Naftchi, N. E., Wolf, R. L., Gitlow, S. E.** — Reactivity of the Digital Blood Vessels to Angiotensin II in Normotensive and Hypertensive Subjects, *Amer. Heart J.*, 62:221, 1961.
74. **Mendlowitz, M., Naftchi, N. E., Wolf, R. L., Gitlow, S. E.** — Vascular Reactivity in the Patient with Essential Hypertension and Hypertension of Renal Origin, *Amer. J. Cardiol.*, 9:680, 1962.
75. **Dahl, K. L., Heine, M., Tassinari, L.** — Effect of Chronic Salt Ingestion on Vascular Reactivity in Two Strains of Rats with Opposite Genetic Susceptibility to Experimental Hypertension, *Circulation*, 29—30 (suppl.) II:11, 1964.
76. **Lavery, R., McGregor, D. D., McQueen, E. G.** — Vascular Reactivity in Experimental Hypertension, *N. Z. med. J.*, 67:303, 1968.
77. **Clineschmidt, B. V., Geller, R. G., Goriew, W. C., Sjoerdsma, A.** — Reactivity to Norepinephrine and Nature of the Alpha Adrenergic Receptor in Vascular Smooth Muscle of a Genetically Hypertensive Rat, *Europ. J. Pharmacol.*, 10:45, 1970.
78. **Phelan, E. L.** — Cardiovascular Reactivity in Rats with Spontaneous Inherited Hypertension and Constricted Renal Artery Hypertension, *Amer. Heart J.*, 71:50, 1966.
79. **Okamoto, K., Hozama, F., Takeda, T., Tobei, R., Nosaka, S., Fukushima, M., Yamori Y., Matsumoto, M., Haebara, H., Ichizima, K., Suzuki, Y.** — Pharmacodynamic Studies of the Cardiovascular System of Spontaneously Hypertensive Rats, *Jap. Circulat. J. (En.)*, 30:987, 1966.
80. **Hallbäck, M., Lundgren, G., Weis, L.** — Reactivity to Noradrenaline of Aortic Strips and Portal Veins from Spontaneously Hypertensive and Normotensive Rats, *Acta. physiol. scand.*, 81:176, 1971.
81. **Mendlowitz, M., Naftchi, N. E., Wolf, E. L., Gitlow, S. E.** — The Effects of Guanethidine and of Alpha-methyldopa on the Digital Circulation in Hypertension, *Amer. Heart J.*, 69:731, 1965.
82. **Mendlowitz, M., Naftchi, N. E., Gitlow, S. E., Wolf, R. L.** — The Effect of Spironolactone on Digital Vascular Reactivity in Essential Hypertension, *Amer. Heart J.*, 76:795, 1968.
83. **Mendlowitz, M., Naftchi, N., Weinreb, H. L., Gitlow, S. E.** — The Effect of Prednisone and Prednisolone on Reactivity of the Digital Blood Vessels to 1-Norepinephrine in Normotensive and Hypertensive Subjects, *J. appl. Physiol.*, 16:89, 1961.
84. **Chassis, H., Baldwin, D. S.** — The Kidney in Essential Hypertension-Victim or Culprit, *Circulation*, 34:921, 1966.
85. **Mertz, D. P., Sarre, H.** — Zur Pathogenese des sogenannten malignen Hypertonie, *Klin. Wschr.*, 46:1073, 1968.
86. **Brunner, H. R., Gavras, H., Laragh, G. H., Keenan, R.** — Angiotensin II Blockade in Man by Sarkosine — ALA⁸ — Angiotensin II, for Unders-

- tanding and Treatment of High Blood Pressure, *Lancet*, II : 7837, 1045, 1973.
87. **Sommers, S. C.** — Pathology of the Kidney and Adrenal Gland in Relation to Hypertension. In : „Hypertension : The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease“, (sub red. Moyer, J. H.), W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1959.
 88. **Baldwin, D. S., Gombos, E. A., Chassis, H.** — Urinary Concentrating Mechanism in Essential Hypertension, *Amer. J. Med.*, 38 : 864, 1965.
 89. **Okamoto, K., Aoki, K.** — Development of A Strain of Spontaneously Hypertensive Rats, *Jap., Circulat. J.*, (En.), 27 : 282, 1963.
 90. **Dahl, L. K., Heine, M., Tassinari, L.** — Role of Genetic Factors in Susceptibility to Experimental Hypertension Due to Chronic Excess Salt Ingestion, *Nature (Lond.)*, 194 : 480, 1962.
 91. **Smirk, F. H., Hall, W. H.** — Inherited Hypertension in Rats, *Nature (Lond.)*, 182 : 727, 1958.
 92. **Frohlich, E., Pfeffer, B. A.** — Hemodynamic and Myocardial Function in Young and Old Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats, Council for High Blood Pressure Research, Cleveland, 1972.
 93. **Higgins, C., Vatner, S. F., Braunwald, E.** — Regional Hemodynamic Effects of Prostaglandin A₁ in the Conscious Dog, *Amer. Heart. J.*, 85 : 349, 1973.
 94. **Hickler, R. B.** — The Prostaglandins. In : „Hypertension : Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
 95. **Nakano, J.** — Prostaglandins and the Circulation, *Mod. Conc. cardiovascular Dis.*, 40 : 49, 1971.
 96. **Gertz, K. H., Mangos, J. A., Braun, G., Pagel, H. D.** — On the Glomerular Tubular Balance in the Rat Kidney, *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 285 : 360, 1965.
 97. **Gertz, K. H.** — Transtubuläre Natriumchloridflüsse und Permeabilität für Nichteletrolyte in proximales und distales Konvolut der Rattenniere, *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 276 : 336, 1963.
 98. **Lewy, J. E., Windhager, E. E.** — Peritubular Control of Proximal Tubular Fluid Reabsorption in the Rat Kidney, *Amer. J. Physiol.*, 214 : 943, 1968.
 99. **Horster, M., Thureau, K.** — Micropuncture Studies on the Filtration Rate of Single Superficial and Juxtamedullary Glomerul in the Rat Kidney, *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 301 : 162, 1968.
 100. **Logan, A. G., Velasquez, M. F., Cohn, J. N.** — Renal Cortical Blood Flow, Cortical Fraction and Cortical Blood Volume in Hypertensive Subjects, *Circulation*, 47 : 1306, 1973.
 101. **Kelman, R. B.** — A Theoretical Note on Experimental Flow in the Proximal Part of the Mammalian Nephron, *Bull. Math. Biophys.*, 24 : 303, 1962.
 102. **Farnsworth, E. B., Barker, J. H.** — Renal Reabsorption of Chloride and Phosphate in Normal Subjects and in Patients with Essential Arterial Hypertension, *J. clin. Invest.*, 25 : 897, 1946.
 103. **Green, D. M., Ellis, E. J.** — Sodium Output-blood Pressure Relationship and their Modification by Treatment, *Circulation*, 10 : 536, 1954.
 104. **Ullmann, T. D., Aviram, A., Czaczkes, W. J., Ben-Ishay, D., Sadowsky, E.** — Increased Sensitivity of a Volume Regulating Mechanism in the Prehypertensive State, *Circulation*, 31 : 863, 1965.

105. **Hollander, W., Judson, W.** — Electrolyte and Water Excretion in Arterial Hypertension I Studies in Nonmedically Treated Subjects with Essential Hypertension, *J. clin. Invest.*, 36 : 460, 1957.
106. **Hanenson, J. B., Taussky, H. H., Polasky, N., Renschaff, W., Miller, B. P.** — Renal Excretion of Sodium in Arterial Hypertension, *Circulation*, 20 : 498, 1959.
107. **Krakoff, L. R., Goodwin, F. J., Baer, L., Torres, M., Laragh, J. M.** — The Role of Renin in the Exaggerated Natriuresis of Hypertension, *Circulation*, 42 : 335, 1970.
108. **Rector, F. C., Van Giesen, S., Kiil, F., Seldin, D. W.** — Influence of Expansion of Extracellular Volume on Tubular Reabsorption of Sodium Independent of Changes in Glomerular Filtration Rate and Aldosterone Activity, *J. clin. Invest.*, 43 : 341, 1964.
109. **Mertz, D. P.** — Pathogenesis einer beschleunigten Natriumausscheidung. In : „Elektrolytstoffwechsel und arterielle Hypertension“, F. K. Schattauer, Stuttgart-New York, 1971, p. 171.
110. **Buckalew, V. M., Preschett, J. B. jr., Kintzel, J. E., Goldberg, M.** — Mechanism of Exaggerated Natriuresis in Hypertensive Man : Impaired Sodium Transport in the Loop of Henlé, *J. Clin. Invest.*, 46 : 1007, 1969.
111. **Mertz, D. P.** — Increased Tolerance to Intravenous Hypertonic Saline in Patients with Essential Hypertension, *Nature (Lond.)*, 212 : 1245, 1966.
112. **De Wardener, H. E., Mills, I. H., Clapnam, W. F., Hayter, C. J.** — Studies on The Efferent Mechanism of the Sodium Diuresis which Follows the Administration of Intravenous Saline in the Dog, *Clin. Sci.*, 21 : 249, 1961.
113. **Dustan, H. P., Cummings, G. R., Corcoran, A. C., Page, I. H.** — A Mechanism of Chlorothiazide Effectiveness on Antihypertensive Ganglioplegic Drugs, *Circulation*, 19 : 360, 1959.
114. **Werning, C., Baumann, K., Schönbeck, M., Gysling, E., Weidmann, P., Siegenthaler, W.** — Die Wirkung längerdaurender Hydrochlorothiazid-Gaben auf die Plasma-Renin-Aktivität und die Aldosteron-Exkretionsrate bei Normalpersonen, *Klin. Wschr.*, 47 : 318, 1969.



VISCERALIZAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESEŢIALE

Influenţarea procesului de ateroscleroză vasculară. Toate studiile epidemiologice evidenţiază o incidenţă crescută a aterosclerozei sistemice — cu variatele ei manifestări — la hipertensivi, cu accelerarea procesului de aterogeneză, care se dezvoltă şi se manifestă clinic la vârste mai tinere. Visceralizarea vasculară a hipertensiunii este, de fapt, o complicaţie morbidă cu potenţial letal, de care depinde prognosticul. Toate cauzele de mortalitate datorate complicaţiilor majore ale hipertensiunii — accidentul vascular cerebral (hemoragic sau trombotic), infarctul de miocard, insuficienţa renală — corelează direct ca frecvenţă cu valoarea cifrelor tensionale, această corelaţie fiind semnificativă la toate vârstele şi la ambele sexe (tabelul I). Pe lângă valoarea cifrelor tensionale, un factor important este durata hipertensiunii (1—3).

Gradul de scleroză vasculară indusă de hipertensiune este variabil de la o circulaţie regională la alta, cel mai frecvent şi important atinsă fiind circulaţia cerebrală. Ateroscleroza se localizează în acele locuri unde presiunea şi efectul mecanic sînt mai mari (4—6).

Cercetări mai vechi şi mai noi arată că incidenţa accidentelor vasculare cerebrale, a coronaropatiei şi a coafectării renale diminuează dacă valorile tensionale sînt scăzute prin terapie (7—9).

Experimentele al căror obiect a fost hipertensiunea au arătat că, indiferent de tipul hipertensiunii induse, aterogeneza prin dietă este accelerată la animale. S-a mai observat că hipertensiunea face să crească, comparativ, valorile colesterolemiei la şobolani şi cîini şi că scăderea valorilor tensionale se însoţeşte de scăderea colesterolemiei. Hipertensiunea conduce la creşterea conţinutului în colesterol al peretelui vascular (10). În cercetările de circulaţie încrucişată, şobolanul parabiotic şi hipertensiv dezvoltă ateroscleroza mai repede decît cel normotensiv (11).

Cele două elemente cu rol important în histogeneza ateromului sînt celula musculară netedă arterială și celula endotelială. S-a demonstrat că celulele endoteliale intinale au proteine contractile în citoplasmă; ele pot participa la reglarea permeabilității vasculare prin modificarea diametrului spațiului intercelular. Celula musculară netedă este considerată o celulă multifuncțională, care poate sintetiza lipide normale sau patologice, mucopolizaharide, collagen și elastină.

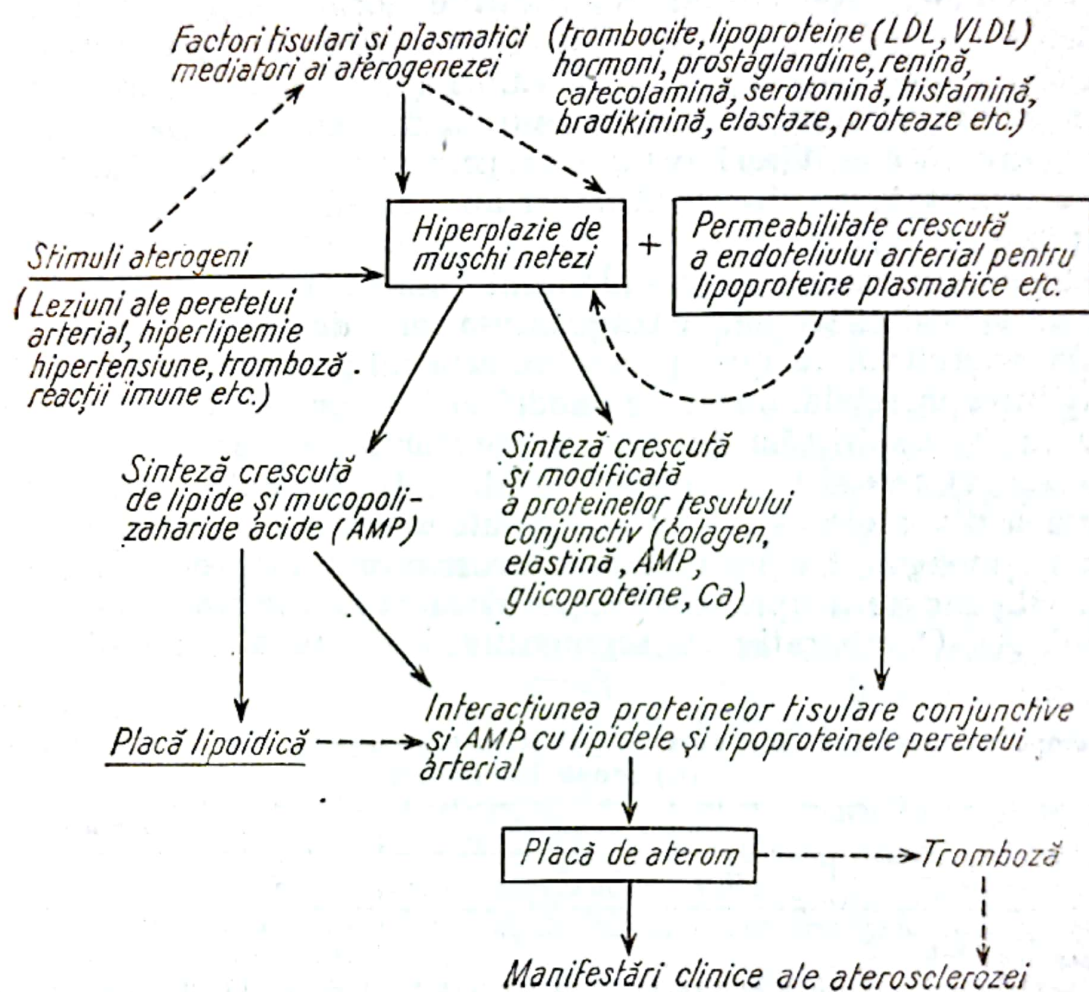


Fig. 33. — Concepția unificată a aterogenezei (după Hollander).

Hipertensiunea și hiperlipemia pot avea efecte directe asupra acestor celule sau efecte indirecte prin intermediul plasmiei sau al altor factori tisulari ca: trombocite, lipoproteine și unele amine vasoactive (histamina, serotonina, angiotensina) (fig. 33). Rolul metabolic al celulei musculare netede a fost demonstrat experimental, în sensul că ateroscleroza aortică se dezvoltă mai greu la iepurele alimentat cu colesterol, atunci când se asociază colchicină — substanță

cu efect antiinflamator și antimitotic. Dacă în loc de colchicină se administrează penicilamină — substanță care inhibă formarea collagenului și a elastinei —, infiltrația cu colesterol se menține, dar nu mai apar fenomenele proliferative conjunctive (12).

Sub influența valorilor tensionale mărite, vasele se dilată, iar grosimea mediei crește prin amplificarea celor 3 componente ale sale: musculatura netedă, collagenul și elastina. Cel mai repede crește cantitatea relativă de mușchi neted, mai târziu urmînd să crească atît collagenul, cît și elastina. Sporirea masei musculare pare a fi în anumite condiții reversibilă în condițiile normalizării valorilor tensionale, dar creșterea collagenului și a elastinei nu mai este reversibilă după normalizarea acestor valori (3). De mai mult timp s-a demonstrat că metabolismul și consumul de oxigen al peretelui arterial sînt crescute în hipertensiune. Se produc și modificări ale intimei, care se îngroașă, se hipertrofiază și apoi se ulcerează, predispunînd la tromboze intraluminale.

Efectele mecanice directe ale unui regim tensional crescut asupra pereților vasculari se realizează printr-o serie de factori : 1) presiunea laterală exercitată asupra peretelui arterial ; 2) modificări în presiunea intraparietală, asociate modificărilor presiunii intraluminale și razei ; 3) modificări în forțele de forfecare, produse în urma schimbării vitezei și turbulenței fluxului ; 4) diferența în elasticitatea relativă a diverselor straturi ale peretelui arterial. Importanța elementului mecanic în producerea aterosclerozei este demonstrată de cercetările făcute asupra coarctației de aortă experimentale la cîine (tabelul X). Comparativ cu segmentul de aortă al cîinelui normo-

Tabelul X

Compoziția aortei la cîini normali (N) și cu coarctație aortică experimentală (C) (după Hollander)

	Aortă superioară		Aortă inferioară	
	N	C	N	C
Presiunea arterială (mm Hg)	154/94 ± 14/12	196/132* ± 18/15	156/94 ± 14/12	140/102 ± 12/10
Mucopolizaharide acide totale (mg/g greutate uscată)	7,2 ± 0,4	9,5 ± 0,6*	6,1 ± 0,4	4,8* ± 0,3
Colagen (mg/100 g greutate uscată)	13,9 ± 1,0	17,5* ± 1,2	14,8 ± 1,3	15,2 ± 1,4
Elastină (mg/100 g greutate uscată)	42,2 ± 2,5	57,7* ± 2,3	40,4 ± 1,8	42,4 ± 2,0
Colesterol (mg/g greutate uscată)	5,8 ± 1,2	5,6 ± 1,2	4,5 ± 0,7	4,4 ± 0,7

* Semnificativ statistic.

Valori medii cu deviație standard pe 10 cazuri.

tensiv, în segmentul de aortă de deasupra coarctației a fost găsit un conținut semnificativ crescut în mucopolizaharide acide, collagen și elastină. Colesterolul nu a fost semnificativ diferit. De aici se poate conchide că efectul mecanic al hipertensiunii poate stimula eventual metabolismul tisular conjunctiv al peretelui arterial, fără să-i influențeze metabolismul lipidic (12).

Pe lângă factorii mecanici se discută rolul unor eventuali agenți vasoactivi, care au fost implicați și în patogenia hipertensiunii, cum ar fi catecolaminele, renina și angiotensina, prostaglandinele. Perfuziile intravenoase cu norepinefrină la iepuri pot induce ateroscleroză. Angiotensina poate crește permeabilitatea intimei prin contracția celulelor endoteliale, cu deschiderea spațiilor interendoteliale. Efecte similare au fost atribuite serotoninei, histaminei, bradikininei. Prostaglandinele pot juca un rol în permeabilitatea vasculară și inflamație.

Hipertensiunea are un rol și în favorizarea trombozelor vasculare. Aceiași factori care lezează vasul pot produce lezări ale trombocitelor, cu eliberarea unor substanțe cu potențial inflamator și cu creșterea agregabilității trombocitare.

O ipoteză seducătoare, dar nedemonstrată, este infiltrația lipidică crescută a peretelui arterial datorită creșterii tensionale, care conduce la accelerarea formării ateromului (13). Grosimea peretelui aortic corelează cu valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice (14). Numărul de plăci ateromatoase în arterele carotide și iliace și cantitatea de lipide depuse în peretele arterei femurale corelează cu valorile tensiunii arteriale sistolice. Gradul de ateroscleroză coronariană și renală nu corelează cu gradul de ateroscleroză aortică (5).

Arteriolele sînt în general îngroșate, raportul grosimea peretelui/diametrul lumenului fiind crescut.

Modificările arteriolare în hipertensiune sînt inițial discontinue, iar secvența modificărilor pare a fi: vasospasm, edem intramural, hipertrofie musculară, depolimerizarea substanței fundamentale, fragmentarea fibrelor de elastină, a fibrelor musculare netede, depozitarea de proteine plasmatiche coagulate, urmate de fibroză intramurală și degenerescență hialină și, eventual, fibrinoidă. Necroza fibrinoidă semnifică o mare permeabilitate a peretelui pentru proteinele plasmei, dar prin biopsiile efectuate nu se stabilește o corelație cu hipertensiunea malignă. Capilarele, venele și limfaticile nu prezintă modificări caracteristice în hipertensiunea arterială.

Boala hipertensivă a cordului. Sarcina de a menține un debit cardiac normal și de a învinge o rezistență periferică crescută — așa cum se întîlnește în marea majoritate a cazurilor de hipertensiune arterială esențială — revine cordului. Menționate încă de Bright, sînt



cunoscute efectele hipertensiunii cronice asupra musculaturii ventriculului stîng, care suferă progresiv o hipertrofie concentrică, urmată ulterior de dilatație. Hipertrofia și dilatația interesează mai tîrziu și celelalte cavități, atriul stîng, ventriculul drept, atriul drept, ajungîndu-se în final la dilatație cardiacă globală, asociată cu fenomene de insuficiență cardiacă congestivă. Greutatea cordului depășește 500 g. Se produce și o hipertrofie a musculaturii papilare, cu împingerea septului spre cavitatea ventriculului drept. Histologic, se produce o hipertrofie a miofibreii, cu creșterea dimensiunilor nucleului. Se remarcă o diminuare a numărului arteriolelor și capilarelor. În peretele anterior al ventriculului și în sept se găsesc focare de fibroză. Arterele coronare prezintă leziuni variate de ateroscleroză.

Nu s-au descris mitoze în hipertrofia cardiacă. Se consideră că este vorba de o creștere concomitentă a componentelor fibrei miocardice și ale țesuturilor non-musculare. Există și observații care descriu un număr crescut de celule miocardice în cordurile hipertrofice. Pentru explicarea acestor aspecte de hiperplazie miocardică sînt necesare cercetări ulterioare. În creșterea postsarcinii ventriculului stîng (*afterload*) apare ca prim aspect o alterare a metabolismului hidric, cu edem celular, urmată la scurt timp de creșterea greutateii uscate a mușchiului cardiac și a conținutului său proteic. Creșterea conținutului proteic se poate realiza fie prin accelerarea sintezei proteice, fie prin reducerea catabolismului. Studiile cu aminoacizi radiomarcați au confirmat o sinteză proteică crescută prin creșterea gradului de încorporare a acestora în proteinele miocardice de către microzomi. În paralel, se constată o creștere a cantității de acid ribonucleic în miocardul hipertrofic, creștere care apare în primele 24 de ore după augmentarea postsarcinii. Dactinomicina, care inhibă sinteza de acid ribonucleic, împiedică dezvoltarea hipertrofiei miocardice. S-au remarcat și creșteri ale polimerazei ribonucleice —, enzima-cheie care reglează transcripția genetică. Într-o fază ulterioară, se produc o înmulțire a numărului ribozomilor și o creștere a dimensiunilor nucleolului — loc de sinteză a acidului ribonucleic. Nu se cunosc încă stimulii ce declanșează aceste procese.

Studii ultrastructurale în hipertrofia miocardică constituită au pus în evidență creșterea masei miofibrilare. Ele au demonstrat în același timp o reducere a volumului celular pe seama mitocondriilor, cu raport diminuat mitocondrii/miofibrile. Această discrepanță între organele consumatoare și cele generatoare de energie poate fi răspunzătoare, în parte, de ineficiența utilizării energiei în hipertrofia cardiacă. Scade și raportul suprafață/volum celular — scădere care poate avea un efect funcțional, în sensul că sarcolema are funcții importante în reglarea metabolismului celular.

Într-o fază mai avansată a hipertrofiei cardiace, sinteza proteică pare să revină la valori normale, cu diminuarea cantității de acid ribonucleic. Greutatea cordului și conținutul lui proteic rămân însă crescute. Calitatea modificărilor nou-sintetizate pare însă să fie deficitară sub raport funcțional, viteza de scurtare a fibrelor mușchiului cardiac hipertrofiat (V_{max}) fiind diminuată.

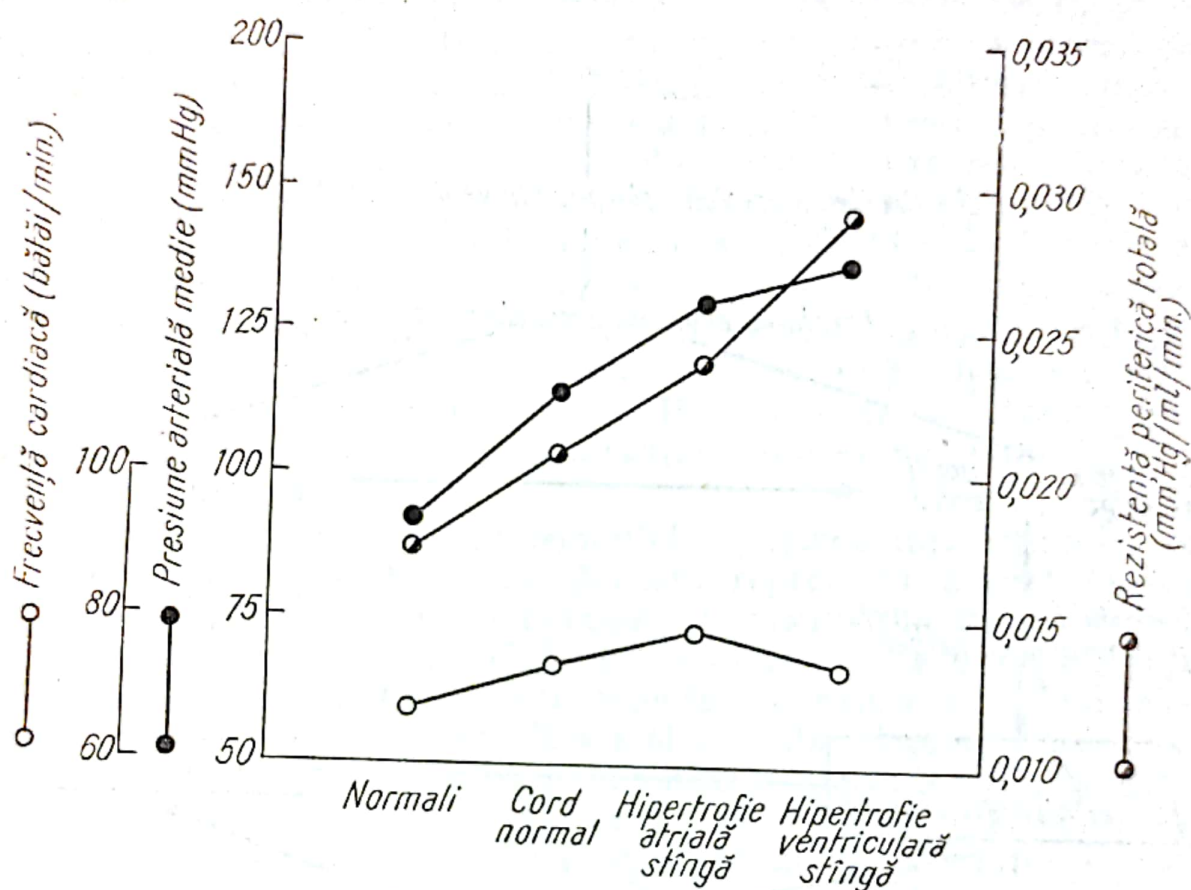


Fig. 34. — Compararea frecvenței cardiace, presiunii arteriale și rezistenței periferice totale la normotensivi (normali) și hipertensivi (cord normal, hipertrofie atrială stângă, hipertrofie ventriculară stângă) (după Frohlich).

Dacă acestea sînt modificările morfologice în hipertensiunea arterială avansată, cercetări recente de fiziopatologie au aruncat o lumină nouă asupra suferinței cordului, începînd din fazele inițiale ale bolii. Aceste modificări funcționale sînt induse de însăși sarcina pe care o reprezintă susținerea unui regim tensional crescut în circulația sistemică (fig. 34). În asociere sau independent de aceasta pot exista perturbații ale hemodinamicii cardiace, ca expresie a unei boli coronariene, care, așa cum s-a menționat (vezi cap. Epidemiologie), este mai frecventă la hipertensivi (fig. 35).

Primul parametru care se alterează în hipertensiunea arterială este curba presiunii, atestată de prima ei derivată în funcție de timp ($\Delta P/\Delta t$), ceea ce înseamnă o reducere a ratei de ejeție a ventriculului stâng (24). Aceasta reflectă o creștere a consumului de oxigen al ventriculului stâng, care este direct dependent de tensiunea parietală (25). Consumul de oxigen miocardic este determinat de 3 factori: frecvența cardiacă, starea de contractilitate și

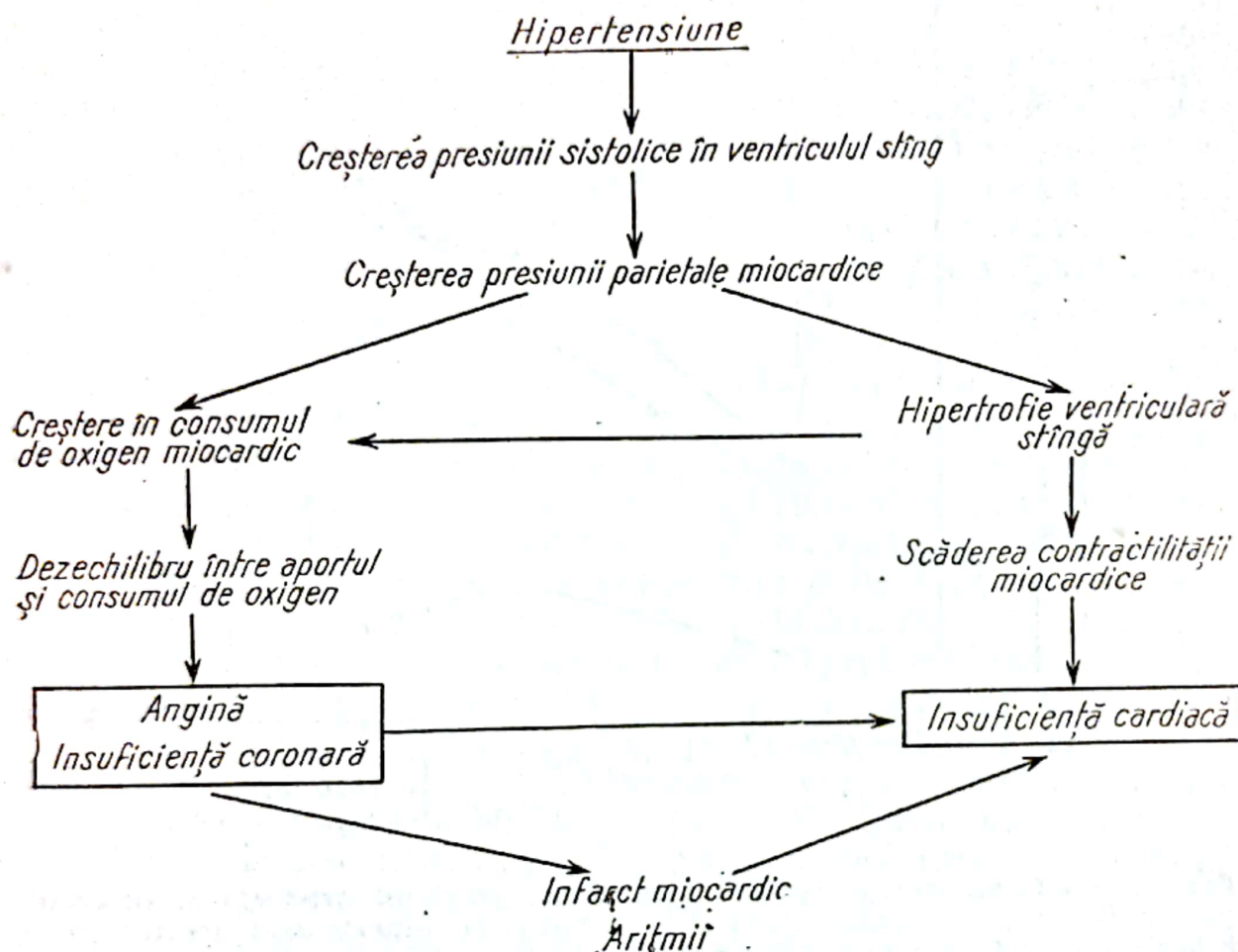


Fig. 35. — Mecanisme de afectare cardiacă în hipertensiune (după Hollander).

tensiunea intraparietală (produsul dintre presiunea sistolică ventriculară și raza ventriculului, divizate prin grosimea peretelui). Există bolnavi cu sindrom de angină pectorală, cu coronare indemne la coronarografie, ale căror tulburări clinice dispar după reducerea cifrelor tensionale. Aceștia prezintă dureri ischemice datorită unui consum de oxigen sporit al miocardului, nevoit să funcționeze în condiții hemodinamice speciale.

În această fază de adaptare este vorba de un travaliu cardiac crescut, cu o masă funcțională nemodificată. De aici, creșterea

necesităților de oxigen pe gram de țesut. Pe măsura dezvoltării hipertrofiei și menținerii constante a travaliului cardiac, necesitățile totale de energie ale cordului rămân aceleași și, ca atare, consumul de oxigen pe gram de țesut poate reveni la normal. În această lumină, procesul de hipertrofie apare ca un mijloc de reducere a tensiunii intraparietale prin îngroșarea peretelui ventricular. Volumul ventricular rămâne încă normal, ca și volum-bătaia, irigația coronariană crescând direct proporțional. Este însă posibil ca de la început să apară un defect de complianță, datorită îngroșării peretelui ventricular. Totuși nu s-a putut demonstra pînă acum o modificare a relațiilor presiune/volum ventricular stîng în această fază de hipertrofie compensatoare. Presiunea telediastolică rămîne în limite normale. Probabil că ventriculul drept este ferit de acest proces, întrucît presiunea arterială pulmonară nu este modificată.

Inotropismul cardiac pare să fie crescut inițial. Deprimarea V_{max} apare mai tîrziu, și aceasta nu înseamnă încă o scădere a forței totale a ventriculului stîng. Pentru început, scăderea inotropismului nu are o relație cu apariția fenomenelor clinice de insuficiență cardiacă.

La un moment dat al evoluției hipertensiunii arteriale, apare dilatația ventriculară stîngă. Aceasta reprezintă o fază tardivă a cardiopatiei hipertensive compensate, întrucît dilatația se poate dezvolta fără semne de insuficiență cardiacă și cu o presiune telediastolică normală. Observații recente sugerează că dilatația ventriculară stîngă este un rezultat mai degrabă al reorganizării structurale, decît a alungirii fibrei, în sensul mecanismului descris de Starling. Nici astăzi nu se știe precis de ce hipertrofia ventriculară stîngă din stenoza aortică nu se însoțește de dilatație și pentru ce se însoțește de dilatație în hipertensiunea arterială.

Pe măsura persistenței și evoluției hipertensiunii arteriale, indicele cardiac începe să scadă, cu reducerea ratei de ejeție ventriculară și alterarea raportului $\Delta P/\Delta t$. Apar semnele electrice și clinice de hipertrofie atrială stîngă. Hipertrofia și dilatația atrială stîngă sînt, de fapt, expresia hipertrofiei ventriculare stîngi, care scade complianța și induce un efort sporit din partea atriului stîng de a se goli în diastolă (vezi fig. 34).

Stadiul de hipertrofie atrială stîngă a fost descris de unii cercetători ca fiind primul semn de suferință cardiacă identificabil în clinică; acesta precedă în timp semnele electrice, radiologice și clinice de hipertrofie ventriculară stîngă (15). Ventriculul stîng se găsește în așa-zisa fază de hiperfuncție izometrică, dar forța și viteza de contracție încep să fie reduse. Funcția se poate menține prin creșterea masei miocardice (fig. 36).

Mărirea ulterioară a diametrelor ventriculare conduce la creșterea, în sensul mecanismului descris de Starling, a tensiunii intra-ventriculare și, ca o consecință a legii Laplace, la o și mai accentuată tensiune parietală. Aceasta va spori și mai mult consumul de oxigen miocardic (16). În același timp, va influența negativ irigația miocardică în sistolă, mai ales în straturile subendocardice ale mio-

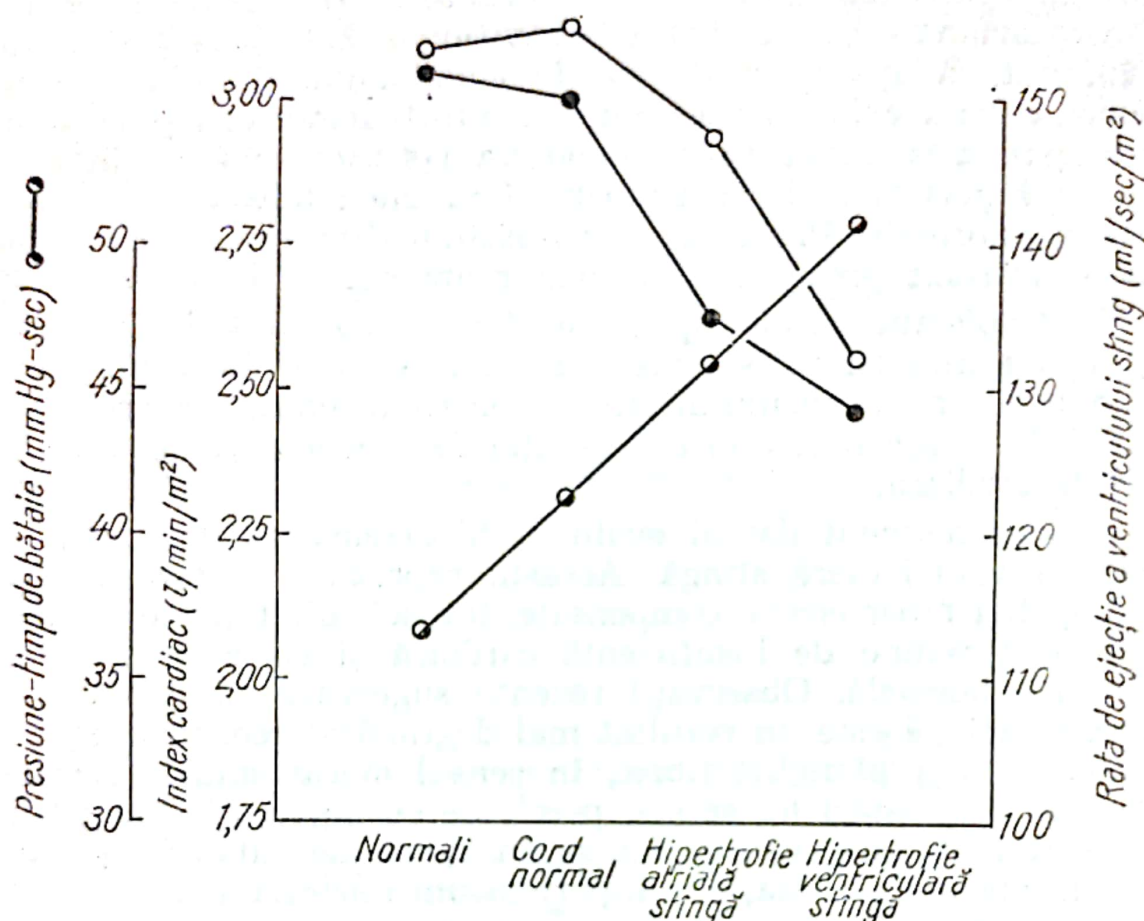


Fig. 36. — Compararea indexului cardiac, a indexului ratei de ejeție ventriculară și a indexului presiune-timp pe bătaie la normotensivi și hipertensivi (cord normal, hipertrofie atrială stângă, hipertrofie ventriculară stângă) (după Frohlich).

Presiunea-timp pe bătaie = produsul dintre presiunea sistolică medie ventriculară (sau presiunea sistolică medie aortică) și perioada de ejeție.

Rata de ejeție ventriculară = volumul sistolic/sec. m². ● — indexul cardiac; ● — presiunea timp-bătaie; ○ — rata de ejeție.

cardului ventriculului stâng. Hipoxia miocardică însăși poate influența negativ complianța (17). Reducerea complianței se va reflecta, la un moment dat, în creșterea presiunii telediastolice în ventriculul stâng. Aceasta va duce, pe de o parte, la creșterea regimului tensional în circulația pulmonară, iar pe de altă parte, la o accentuare a hipoxiei miocardice, prin influențarea negativă a irigației și în

diastolă. Rezultatul va fi insuficiența ventriculului stâng, cu reducerea debitului cardiac (fig. 37).

Valoarea practică a acestor considerații rezidă în faptul că demonstrează mecanismul prin care regimul tensional crescut în circulația sistemică mărește consumul de oxigen miocardic și cercul vicios ce se creează între irigație, hipoxia miocardică, complianța și

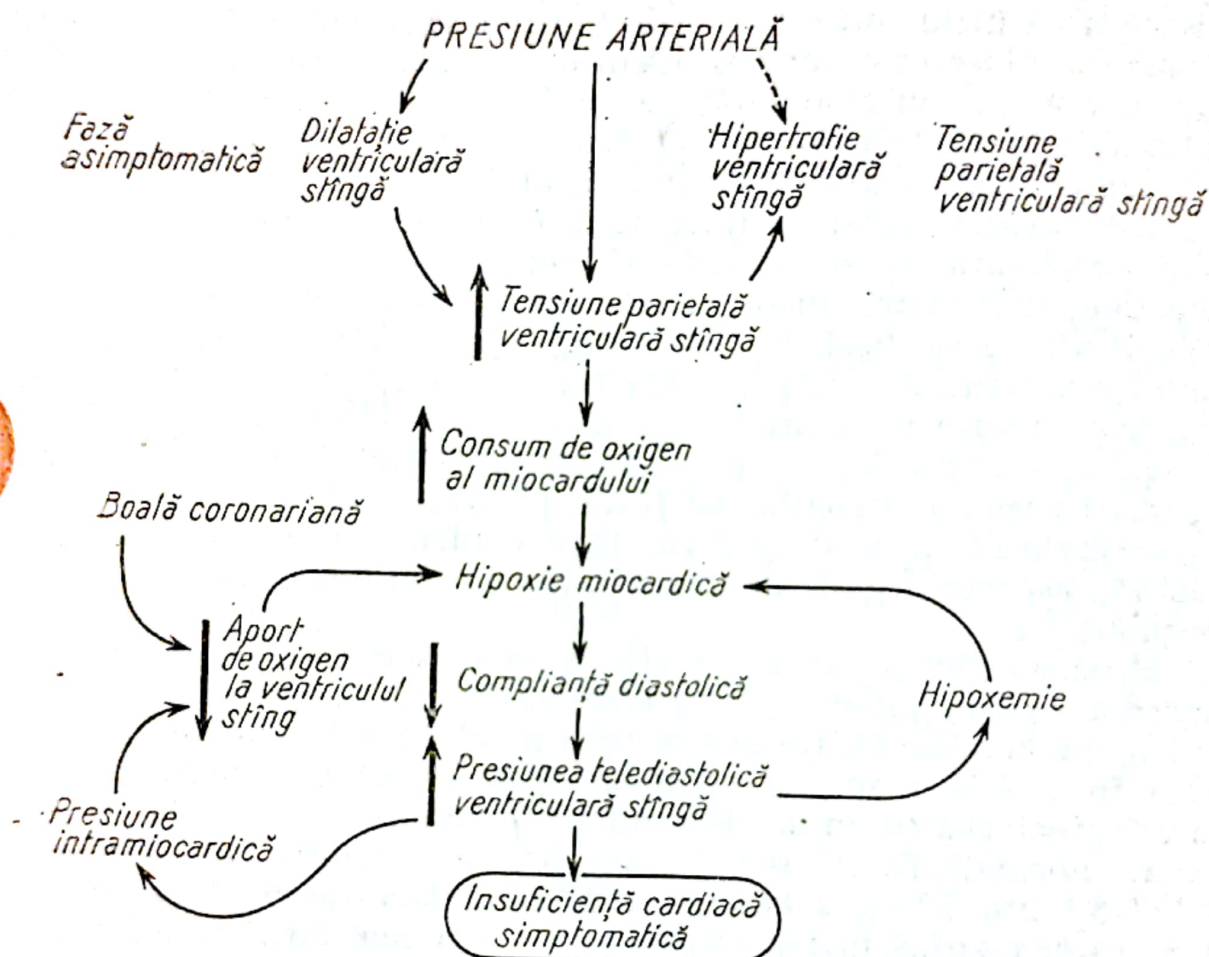


Fig. 37. — Mecanisme posibile în dezvoltarea insuficienței cardiace în hipertensiune (după Cohn și colab.).

presiunea intraventriculară. Măsura logică de întrerupere a acestei succesiuni este reducerea valorilor tensionale.

Importantă este și maniera dezvoltării hipertensiunii în timp. Secvențele de mai sus sînt valabile în cazul hipertensiunilor cronice, cu dezvoltare progresivă în timp, în afara asocierilor leziunilor coronariene.

În cazul hipertensiunilor severe, cu instalare bruscă, așa ca în glomerulonefrita acută sau feocromocitom, fenomenele de insufi-

ciență ventriculară stângă pot apărea brutal și sever de la început, lipsind timpul necesar dezvoltării hipertrofiei ventriculare adaptative. Pe de altă parte, unele hipertensiuni cronice, chiar cu valori tensionale mari, nu se însoțesc de suferințe notabile din partea cordului în absența leziunilor coronariene.

Afectarea cerebrovasculară. Cauza principală de mortalitate în hipertensiunea arterială este complicația cerebrovasculară. Aceasta corelează cu incidența cu valorile tensionale sistolice și diastolice și cu durata hipertensiunii. Accidentul vascular cerebral se produce prin hemoragii sau tromboză, pe fondul de ateroscleroză indusă sau accentuată de hipertensiune. O proporție de 60—70% din cazurile de ictus se produc la hipertensivi (4, 8).

S-au descris corelații între talie (indicele de lungime a subiec-tului) constituție, pe de o parte, și frecvența leziunilor ateromatoase cerebrale, demonstrându-se că acestea sînt mai frecvente la hipertensivii scunzi și obezi (5). Pickering explică frecvența mare a accidentelor vasculare cerebrale prin tendința de formare a anevrismelor, care, supuse unei presiuni intraluminale crescute, cedează (18). Fenomenele par a fi ceva mai complexe. Astfel, integritatea morfologică a peretelui vascular se poate păstra, producîndu-se o hemoragie cerebrală prin diapedeză. Este evident că intervin, în mare măsură, aspecte legate de troficitatea și permeabilitatea peretelui vascular.

Hipertensiunea afectează circulația cerebrală fie indirect, prin modificarea funcțiilor cardiace (care secundar vor induce modificări de irigație cerebrală), fie direct, prin accelerarea aterosclerozei cerebrale în vasele mari și modificări patologice, mai mult sau mai puțin caracteristice, în arterele mici și arteriole.

La normali, fluxul sanguin cerebral este relativ constant în jur de 50 ml/min./100 g substanță cerebrală. Menținerea fluxului constant se realizează mai ales grație fenomenelor de autoreglare. S-a demonstrat că arterele cerebrale se dilată în hipotensiune și se contractă în hipertensiune. Presiunea intraluminală însăși pare să fie stimulul care induce modificările tonusului vascular.

La om, presiunea arterială medie poate fi scăzută la aproximativ 70 mm Hg, fără ca fluxul sanguin cerebral să se modifice. La presiuni mai scăzute, fluxul sanguin diminuează și pot apărea fenomene clinice. În ce privește creșterea valorilor tensionale, se cunoaște mai puțin influența asupra fluxului cerebral. S-ar părea că se realizează o creștere a rezistenței vasculare cerebrale, fără să se ivească însă modificări importante ale valorii fluxului. Fenomenele de autoreglare cerebrală în hipertensiunea arterială cronică par să se comute către valori tensionale crescute, ca un fel de adaptare pro-

ectivă. Datorită acestui fapt hipertensivii par să suporte mai greu scăderile bruște ale tensiunii arteriale.

Fluxul sanguin cerebral este direct proporțional cu presiunea de perfuzie și indirect proporțional cu rezistența vasculară cerebrală. Într-o zonă de ischemie cerebrală se produc vasodilatație și o scădere a rezistenței vasculare cerebrale prin acumulare de bioxid de carbon și acid lactic, prin hipoxie și modificări ale pH-ului. Ca atare, autoreglarea în zona respectivă este alterată și fluxul sanguin cerebral este determinat, în primul rînd, de valoarea cifrelor tensionale.

Corolarul teoretic al acestor fapte ar fi că scăderea valorilor tensionale la bolnavii cu alterări vasculare cerebrale este nocivă prin scăderea suplimentară a fluxului sanguin într-o zonă deja ischemică. Această constatare a făcut pe unii autori să recomande chiar creșterea terapeutică a valorilor tensionale la astfel de bolnavi. Totuși, riscul unei tromboze sau hemoragii cerebrale este mare. Atitudinea cea mai indicată ar fi menținerea neschimbată a valorilor tensionale (19). Există și observații potrivit cărora tratamentul hipotensiv la bolnavii cu afecțiuni cerebrovasculare reduce rezistența vasculară cerebrală și chiar mărește fluxul sanguin cerebral.

În ce privește tipul leziunilor vasculare cerebrale induse de regimul tensional crescut la bolnavii cu o tensiune diastolică peste 110 mm Hg, acestea interesează predominant vasele mici, difuz, cu microtromboze și microhemoragii, situate în profunzimea substanței cerebrale. În ateroscleroza arterelor mari extra- și intracraniene ale cerului Willis, hipertensiunea pare că accelerează dezvoltarea leziunilor, dar acestea se întîlnesc frecvent și la normotensivi.

Relativ la tipul modificărilor vasculare mici intraparenchima-toase, astăzi sînt descrise următoarele aspecte: anevrisme saciforme miliare la bifurcația arterelor mici de penetrație; anevrisme fuziforme miliare interesînd de asemenea arterele de penetrație; „globi hemoragici” sau pseudoanevrisme, întîlnite în pereții din jurul hemoragiilor cerebrale masive; lipohialinoză — termen utilizat pentru leziunile degenerative ale vaselor mici cerebrale. Lipohialinoza este inițiată de depunerile de material fibrinoid sub intima vaselor mici. Aceasta este urmată de dezorganizarea peretelui arterial, formarea de microanevrisme cu diapedeză eritrocitară și cu mici hemoragii punctiforme. Fenomenul este urmat de depuneri de fibrină și de infiltrație de macrofage cu conținut lipidic. Astfel de modificări se întîlnesc în putamen, talamus, punte, cerebel și zona subcorticală — zone în care apar și microanevrisme, microhemoragii



și microtromboze, realizând aspectul lacunar caracteristic creierului hipertensiv. Este probabil că scăderea armăturii vasculare provoacă rupturi cu mici hemoragii focale intracerebrale în stadiile precoce ale lipohialinozei. Dacă nu se produce ruptură, în stadii mai avansate apar obliterări segmentare ale lumenului vascular, cu inducerea de infarcte lacunare.

Accidentele vasculare cerebrale se pot solda cu leziuni neurologice de focar, cu extindere variabilă, ictus, comă, moarte. Alteori, prin afectarea difuză a circulației cerebrale, se instalează sindromul psihic și neurologic al aterosclerozei cerebrale difuze. Localizarea stenozelor și trombozelor în circulația cefalică se face în proporție de cca. 1/3 intracranian și 2/3 extracranian.

Ischemia tranzitorie de focar este frecventă în hipertensiune, fenomenul ținând inițial, probabil, de modificări ale fluxului sanguin cerebral local, de redistribuirea acestuia, în ciuda marilor posibilități de autoreglare a circulației cerebrale. S-a demonstrat, pe maimuță, că numai 25 mm Hg presiune de perfuzie sînt suficienți, în condiții de oxigenare sanguină bună, pentru preîntîmpinarea fenomenelor ischemice în parenchimul cerebral. Nu s-au observat creșteri ale frecvenței acestui tip de complicație cerebrală după tratamentul cu agenți hipotensivi.

O altă complicație frecventă și majoră a hipertensiunii în teritoriul circulației cerebrale este encefalopatia hipertensivă. Fenomenul fiziopatologic fundamental este augmentarea importantă a permeabilității vasculare în legătură cu creșteri paroxistice ale valorilor tensionale, cu dezvoltarea unui edem cerebral difuz, cu hipertensiune intracraniană. Fenomenul poate fi reversibil odată cu scăderea valorilor tensionale sau poate fi urmat de leziuni neurologice în focar, prin tromboză sau hemoragie cerebrală.

Edemul cerebral a fost confirmat ca real prin măsurarea conținutului de apă al substanței cerebrale. Este probabil o consecință a unei insuficiențe locale de autoreglare, cu hiperperfuzie și exsudare plasmatică prin pereții arteriolelor și capilarelor. Hipertensiunea craniană rezultată, prin comprimarea capilarelor, va duce la scăderea fluxului sanguin cerebral.

Afectarea renală în hipertensiunea arterială esențială. Nici astăzi nu s-a închis definitiv controversa privind rolul rinichiului în patogenia hipertensiunii esențiale. Majoritatea cercetătorilor sînt totuși înclinați să considere rinichiul o victimă. Această impresie se bazează pe o serie de fapte histopatologice și fiziopatologice. Încă din perioada efectuării simpatectomiilor lombare pe scară largă în tratamentul hipertensiunii s-a observat, pe biopsii renale prelevate intraoperator, că în unele cazuri (aproximativ 1,6%) rinichii bolna-

vilor de hipertensiune erau indemni de orice leziune morfologică (20). Întrucât cazurile care ajungeau la simpatectomie erau în general cu o evoluție mai lungă și mai gravă, s-a considerat, pe bună dreptate, că afectarea rinichiului este consecința existenței cronice a unui regim tensional crescut în circulația sistemică. Exceptând leziunile de ateroscleroză care se pot dezvolta pe artera renală și ramurile ei, leziunile inițiale renale se referă la procesele de arterioscleroză.

Prima modificare morfologică care se constată pe biopsii este spasmul arteriolei aferente, urmat de proliferarea intimală. Tubul contort proximal prezintă leziuni de intumescență tulbure cu dilatație, precum și fragmentarea mitocondriilor. Corolarul histochemic pare a fi diminuarea metabolismului oxidativ la acest nivel, datorită ischemiei și anoxiei.

Într-o fază mai avansată, arteriola aferentă apare stenozată, cu hipertrofia mediei, scleroză, fragmentarea stratului muscular, depunerea de hialin, degenerescența substanței fundamentale. Glomerulul însuși apare retractat, cu scleroză și depunere de hialin. Într-o fază ulterioară se produce scleroza glomerulară completă, eventual cu apariția semilunelor. Leziunile sînt inegal distribuite în parenchim. În cazuri de hipertensiune severă, cu hiperpermeabilizarea peretelui vascular, apar fenomene de necroză fibrinoidă ale peretelui arterial. Acestea nu sînt proprii hipertensiunii maligne, dar sînt mai frecvente în acest caz. Într-o fază și mai avansată, tot rinichiul se retractă și devine fin granular, histologic avînd aspectul de scleroză difuză.

Funcțional, se produce o alterare progresivă a *clearance*-ului glomerular, proporțională cu valorile tensionale și cu durata bolii, precedată de o reducere progresivă a fluxului sanguin renal total (fig. 38). La hipertensivi, s-a descris o modificare a metabolismului tubular de la aerob spre anaerob. Efectul ar fi provocat de renină (21). Într-un stadiu mai avansat, apar semnele umorale și clinice ale insuficienței renale cu retenție azotată.

În hipertensiunea malignă, modificările morfologice și funcționale renale determină cursul bolii, fiind precoce și rapid evolutive. Există observații, la bolnavii anefrici menținuți în viață prin hemodializă cronică, care atestă că după nefrectomie bilaterală tensiunea arterială se normalizează sau, în unele cazuri, se menține o hipertensiune moderată (22). Ele sînt de natură să sugereze că, pe fondul de hipertensiune esențială a bolnavului, hipertensiunea malignă survine ca o complicație din partea rinichiului, care declanșează un mecanism presor încă necunoscut. Este cunoscut că în majoritatea

cazurilor de hipertensiune malignă activitatea reninică plasmatică și secreția de aldosteron sînt crescute (tabelul XI). Nu se cunoaște însă modul în care acest sistem este în relație cu creșterea tensională severă. La acești bolnavi nefrectomia bilaterală duce la

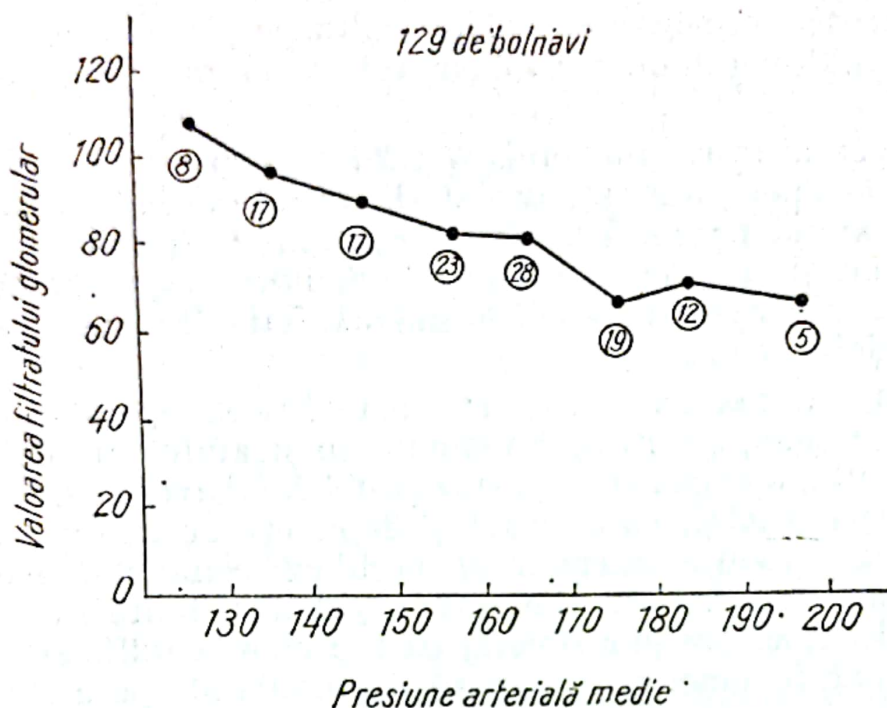


Fig. 38. — Valoarea filtratului glomerular în funcție de valorile presiunii arteriale medii la 129 de bolnavi (după Moyer). (În cercuri numărul de cazuri).

întreruperea mecanismului presor renal, cu normalizarea tensiunii arteriale sau cu menținerea unui regim de hipertensiune moderată, care ar reprezenta afecțiunea de fond a bolnavului.

Tabelul XI

Valorile activității reninice plasmatice la 6 bolnavi în faza malignă a hipertensiunii esențiale, cu uremie, înaintea nefrectomiei bilaterale (poziție culcat) (după Onesti și colab.)

Bolnav	Regim : 10 mEq Na ⁺ /zi (în ng la 100 ml)	Regim : 100 mEq Na ⁺ /zi (în ng la 100 ml)
1	4 000	3 600
2	10 000	6 000
3	4 600	4 200
4	10 000	3 600
5	3 600	3 800
6	2 800	3 000

BIBLIOGRAFIE

1. Kannel, W. B., Castelli, W. P., McNamara, P. M. — The Coronary Profile : 12 Year Follow-up in The Framingham Study, *J. occup. Med.*, 9:611, 1967.
2. Weinblatt, E., Shapiro, S., Franck, C. W., Sager, R. V. — Prognosis of Men after First Myocardial Infarction : Mortality and First Recurrence in Relation to Selected Parameters, *Amer. J. publ. Hlth.*, 58:1329, 1968.
3. Deming, Q. B., Daly, M. M., Wolinsky, H. — Hypertension : A Precursor of Arteriosclerosis. In : „Hypertension : Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
4. Duboucher, S., Galley, P., Taleb, M. — L'hypertension artérielle au long cours et son retentissement cardioartériel. Etude clinique et statistique de 170 cas, *Arch. Mal. Coeur.* (suppl. I), 5:74, 1963.
5. Bjurulf, P. — Atherosclerosis in Different Parts of The Arterial System, *Amer. Heart. J.*, 68:41, 1964.
6. Primas, J., Marshall, J. — Hypertension and Cerebral Infarction, *Brit. med. J.*, 5478:14, 1966.
7. * * * — Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents : Effects of Treatment on Morbidity in Hypertension. Results in Patients with Diastolic Pressures Averaging 115 through 124 mm Hg, *J. Amer. med. Ass.*, 202:1028, 1967.
8. * * * — Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents : Effect of Treatment on Morbidity and Mortality. II. Results in Patients with Diastolic Blood Pressure Averaging 90 through 114 mm Hg, *J. Amer. med. Ass.*, 213:1143, 1970.
9. Poblete, P. F., Kyle, M. C., Pipberger, H. V., Ereis, E. D. — Effect of Treatment on Morbidity in Hypertension. Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents. Effect on Electrocardiogram, *Circulation*, 48:481, 1973.
10. Daly, M. M., Deming, Q. B., Raeff, V. M., Brown, L. M. — Cholesterol Synthesis in Aortas of Rats with Renal Hypertension, *J. clin. Invest.*, 42:1606, 1963.
11. Deming, Q. B. — The Effect of Pharmacologic Control of Previously Established Hypertension on the Development of Dietary Atherosclerosis in Rats. In : „Hypertension : Recent Advances“ (sub red. : Brest, A. N., Moyer, J. H.), Lee & Febiger, Philadelphia, 1961.
12. Hollander — Hypertension, Antihypertensive Drugs and Atherosclerosis, *Circulation*, 48:1112, 1973.
13. Moss, M. G., Kelly, J. P., Neville, J. B., Bourque, J. E., Wakerlin, G. E. — Effect of Experimental Renal Hypertension on Experimental Cholesterol Atherosclerosis, *Fed. Proc.*, 10:94, 1951.
14. Sommers, S. C., Andersson, B. — Vascular Morphologic Changes in Essential Hypertension. In : „Hypertension : Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.) Grune & Stratton, New York, 1973.
15. Frolich, E. D. — Clinical-physiologic Classification of Hypertensive Heart Disease. In : „Hypertension : Mechanism and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer J. H.) Grune Stratton, New York, 1973.

16. Sonnenblick, E. H., Ross, J. jr., Braunwald, E. — Oxygen Consumption of The Heart. Newer Concepts of Its Multifactorial Determination, Amer. J. Cardiol., 22:328, 1968.
17. Dwyer, E. M. Jr. — Left Ventricular Pressure — Volume Alterations and Regional Disorders of Contraction During Myocardial Ischemia Induced by Atrial Pacing, Circulation, 42:1111, 1970.
18. Pickering, G. — High Blood Pressure, Grune & Stratton, New York, 1968.
19. Whisnant, J. P. — Hypertension and Cerebrovascular Disease. In : „Hypertension : Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
20. Sommers, S. C. — Pathology of the Kidney and Adrenal Gland in Relationship to Hypertension. In : „Hypertension : The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease“ (sub red. Moyer, J. H.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1959.
21. Dock, W. — Pathophysiology of The Nephron in Hypertension, In : „Hypertension : The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease“ (sub red. Moyer, H. J.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1959.
22. Onesti, G., Kim, K. E., Swartz, C. — The Malignant Phase of Hypertension. In : „Hypertension : Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.



CLINICA HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE

SIMPTOMATOLOGIA GENERALĂ

Nu există o simptomatologie clinică caracteristică a hipertensiunii arteriale esențiale. În majoritatea cazurilor, boala evoluează fără simptome clinice perioade lungi de timp, manifestarea clinică fiind inițiată de una din complicațiile majore sau minore ținând de visceralizare. Această manifestare poate surveni mai repede sau mai tardiv în istoria naturală a afecțiunii. Ținând seamă de răspîndirea largă a bolii și de efectele ei asupra sistemului cardiovascular în general, se subliniază încă odată importanța depistării active în populație în stadiul precoce.

La o parte dintre bolnavi se întâlnește *cefaleea matinală*, mai ales occipitală. Simptomul este rar, nedepășind 30% din situațiile cînd se pune diagnosticul unei hipertensiuni arteriale. *Tulburările de iritație labirintică și senzorială* de tipul vertijelor și al acufenelor (*tinnitus*) sînt și mai rare — sub 15% din cazuri.

Astenia și tulburările de vedere de tipul miodezopsiilor apar la aproximativ 5—10% din cazuri.

Tulburările nevrotice, palpitațiile, insomnia, înțepăturile precordiale sînt fenomene întîlnite la hipertensivii care de obicei știu de existența bolii; ele reprezintă, mai ales, manifestări reactive pe fond anxios.

Durerile precordiale de tip anginos, care cedează la repaus sau la nitroglicerină, pot fi întîlnite la hipertensivi, chiar în absența unor leziuni coronariene asociate. Ele pot dispărea după normalizarea valorilor tensionale.

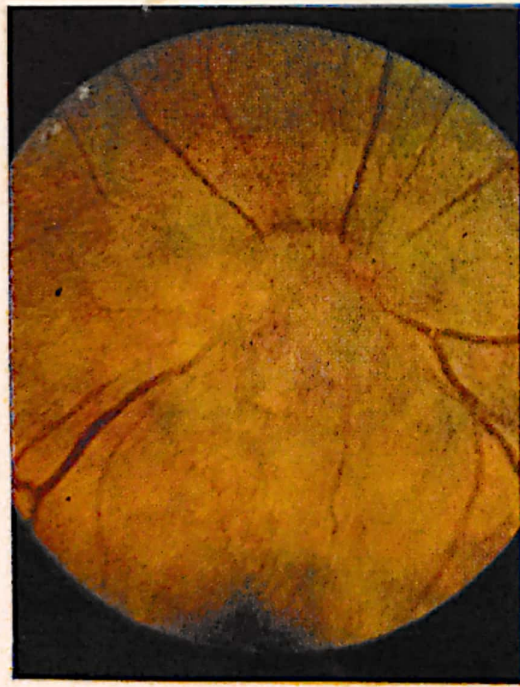
Epistaxisul, întâlnit cu oarecare frecvență, este mai mult expresia unor alterări parietale vasculare prin ateroscleroză sau arterioscleroză locală, decât consecința valorilor tensionale crescute.

O manifestare clinică particulară o constituie *encefalopatia hipertensivă*. Sindromul se declanșează relativ brusc, legat de creșterea paroxistică a valorilor tensionale. Fenomenele clinice sînt expresia hipertensiunii intracraniene acute și a edemului cerebral difuz, fiind reversibile odată cu scăderea valorilor tensionale. Uneori rămîn însă semne de leziune neurologică de focar, de cele mai multe ori expresia unui proces de hemoragie cerebrală de întindere variabilă. Datorită amenințării pe care o reprezintă pentru viața bolnavului, sindromul de encefalopatie hipertensivă este o urgență medicală, necesitînd tratament prompt pentru reducerea cifrelor tensionale și combaterea edemului cerebral.

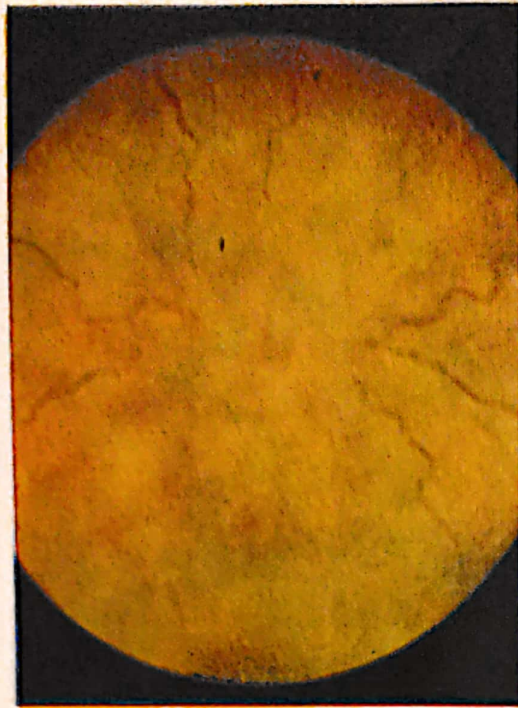
Diagnosticul hipertensiunii arteriale este condiționat de măsurarea cifrelor tensionale. Întrucît *valoarea tensiunii arteriale* nu este o constantă fiziologică, ci un parametru variabil, cu determinism multifactorial, problema devine uneori complicată pentru cazul dat. Este practic imposibil de fixat valorile tensionale de la care putem afirma, cu certitudine, prezența unei hipertensiuni arteriale. Dacă depășirea valorilor de 160 mm Hg pentru tensiunea sistolică și de 100 mm Hg pentru tensiunea diastolică este aproape sigur patologică, cazurile cu o tensiune sistolică între 140 și 160 mm Hg și între 80 și 100 mm Hg tensiune diastolică sînt litigioase. În aceste împrejurări, contextul clinic și vîrsta sînt determinante pentru stabilirea diagnosticului. Un fapt care ridică dificultăți este creșterea tranzitorie a valorilor tensionale în cazul unui *stress* emoțional sau fizic, în sindromul hiperkinetic, sau a anxietății induse de însăși metoda de măsurare. De aici, apariția noțiunilor de tensiune arterială bazală, incidentală și suplimentară (1).

Tensiunea arterială bazală presupune măsurarea ei în condiții similare celor pentru determinarea metabolismului bazal. O tehnică pentru determinarea acesteia constă în asigurarea bolnavului că măsurarea tensiunii arteriale este un procedeu inofensiv, aceasta făcîndu-se într-o cameră în condiții de liniște, dimineața, după o noapte de somn (asigurat eventual prin administrarea unui hipnotic), de către o singură persoană, măsurarea însăși făcîndu-se repetat și monoton, la intervale de 1/2—1 minut, timp de 15 minute. S-a demonstrat că mortalitatea după 5 și 8 ani este corelată evident cu valoarea tensiunilor bazale sistolice și diastolice.

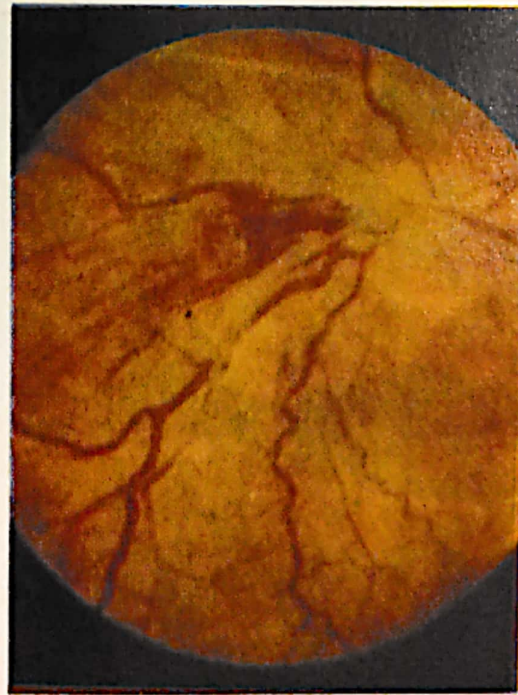
Tensiunea suplimentară (diferența dintre cea incidentală și cea bazală) nu corelează cu mortalitatea; de asemenea, nu corelează cu valorile tensiunii bazale, fiind o variabilă independentă. Ea este o



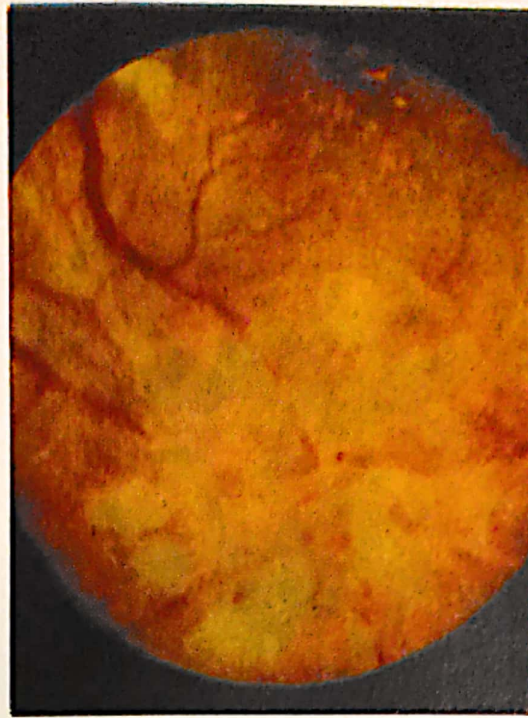
A



B



C



D

Planşa I. — Aspecte ale modificărilor fundului de ochi în hipertensiune.

Artere îngustate, sinuoase, cu calibru neregulat, cu vase dilatate (A, B) ; fenomen de încrucişare arteriovenoasă (A, C) ; pete „în smocuri de vată” (B, C, D) ; edem papilar (D) (după Willis, Hurst, Logue — The Heart, McGraw-Hill, New York, 1974).

rezultantă a acțiunii unor factori fizici, emoționali sau metabolici, circumstanțiali. De altfel s-a demonstrat că și tensiunea bazală are o componentă neurogenă (valoarea scăderii tensionale bazale după administrarea de ganglioblocante). Determinarea valorii tensionale bazale poate fi utilă din punctele de vedere diagnostic și prognostic pentru cazul dat; nu este mai puțin adevărat că tensiunea arterială incidentală sau suplimentară, pe serii statistice, prezintă aceeași periculozitate, ca și cea bazală.

O categorie aparte sînt așa-zii hipertensivi „labili”, cu valori tensionale inconstante, la limită, și care sînt considerați în faza incipientă a bolii, în sensul că vor dezvolta ulterior o hipertensiune arterială stabilă (2). De obicei, este vorba de tineri pînă în 40 de ani. La aceștia, cercetări recente au demonstrat unele particularități hemodinamice: debitul cardiac este de obicei crescut și rezistența periferică normală (dar mare comparativ cu valoarea debitului cardiac). În același timp, frecvența cardiacă este semnificativ crescută. Hemodinamica lor sugerează un sindrom hiperkinetic. Pe măsura cronicizării hipertensiunii, debitul cardiac se normalizează, cu creșterea progresivă a rezistenței periferice. S-a vorbit de o creștere a tonusului simpatic la acești bolnavi, cu mărirea cronotropismului și inotropismului cardiac, cu menținerea unei rezistențe periferice inadecvate față de valoarea debitului cardiac. Ar exista o hipersensibilitate a β -receptorilor adrenergici (vezi tabelele VI, VII).

Chiar hipertensivii cronici, cu valori tensionale crescute permanent, pot prezenta în anumite condiții, în afara tratamentului, perioade cu valori tensionale normale. Un fapt binecunoscut este revenirea la normal a valorilor tensionale în condițiile repausului la pat — observație curentă după internarea în spital. Găsirea unor valori tensionale normale în aceste condiții nu exclude existența unei hipertensiuni arteriale.

Diagnosticul hipertensiunii arteriale este un diagnostic de ambulatoriu.

MODIFICĂRILE FUNDULUI DE OCHI

Retinopatia hipertensivă constituie unul din indicatorii gravității și evoluției hipertensiunii arteriale și a fost stadializată de cercetările lui Keith, Wagener și Barker, care au atribuit valori prognostice semnificative diverselor grade ale afecțiunii (tabelul XII). Modificările fundului de ochi — așa cum au fost ele descrise de autorii mai sus citați — cuprind două feluri de fenomene (planșa I): unele privesc alterarea vaselor retiniene propriu-zise — arteriole,

Tabelul XII

Supraviețuirea bolnavilor cu hipertensiune malignă și esențială, în funcție de modificările fundului de ochi
(Statistică combinată Keith, Wagener, Barker și Smithwick pe clini — adaptată 1927—1945)

Clasificarea modificărilor fundului de ochi (pe grade)	Nr. bolnavi	În viață după 5 ani		În viață după 9 ani	
		Nr.	%	Nr.	%
Grad I	121	86	71	71	59
Grad II	95	54	57	41	43
Grad III	110	29	26	12	11
Grad IV	184	1	1	1	1

capilare și venule —, altele țin de prezența edemului, exsudatului și a hemoragiilor. În hipertensiune, arterele retiniene sînt adesea parțial sau difuz strîmțorate, peretele vascular își pierde transparența și reflectă lumina mai puternic, dobîndind un aspect mai strălucitor (vase „în sîrmă de argint”). La încrucișarea unei artere cu o venă, aceasta din urmă este comprimată, cu pierderea continuității (semnul Sallus-Gunn). Uneori, în urma comprimării și stazei venoase, apar tromboze centrale sau ale ramurilor venei retiniene.

Modificările descrise mai sus au două mecanisme de producere: unele sînt expresia unei vasoconstricții — și atunci sînt reversibile paralel cu normalizarea valorilor tensionale —, iar altele sînt expresia unei scleroze vasculare cu fibroză difuză și hialinizare, cu înlocuirea fibrelor musculare netede. Aceste modificări organice vasculare conduc la creșterea reflexului luminos, la neregularități ale conturului, la semne de încrucișare arteriovenoasă; de obicei sînt expresia unei hipertensiuni mai vechi și rămîn ireversibile.

O serie de date noi au pus la îndoială valoarea diagnostică și prognostică a acestor semne în hipertensiunea arterială esențială. Pe de o parte, s-a constatat că destul de mulți hipertensivi nu prezintă modificări ale fundului de ochi; pe de altă parte, mulți normotensivi mai în vîrstă pot prezenta diverse aspecte similare cu modificările descrise mai sus (3). De aceea modificările descrise de Keith, Wagener și Barker ca fiind de gradul I (arterioloconstricție) și de gradul II (reflex luminos crescut, încrucișare arteriovenoasă) nu par a avea valoarea care le-a fost atribuită de autori și în general de clinicieni în urmă cu cîteva decenii.

Hemoragiile retiniene se produc în stratul nervos al retinei și au de obicei o dispersare radiară în jurul discului. Această dispersare este imprimată de sensul de distribuție a fibrelor nervului

optic. De aceea, aspectul lor este liniar, în dungi sau „în flacăra”. La început, au culoarea roșie-aprinsă, care ulterior evoluează spre brun-închis. De obicei sînt însoțite de pete albicioase, cu diametrul între 0,1 și 1 mm, localizate tot în stratul nervos. Denumirea lor veche este aceea de *exsudate „în smocuri de vată”*, exsudate albicioase avînd marginile șterse. Culoarea lor evoluează de la cenușiu la alb-strălucitor, pentru ca în 6—12 săptămîni să devină mate, albe și granulare, urmînd resorbția totală. Cercetări recente de angiografie cu fluoresceină au demonstrat existența unor anevrisme ale capilarelor în jurul acestor pete, care apar lipsite de irigație sanguină (4).

Cercetări pe animal au demonstrat fără dubiu că mecanismul de producere a acestor pete constă în suspendarea irigației sanguine și că ele reprezintă infarcte axonice ale fibrelor nervului optic. Aceste zone infarctizate sînt ulterior curățate de macrofage. Cauza infarctelor este arteriolita necrotică produsă de hipertensiune, similară leziunilor descrise, de exemplu, în circulația renală.

Se mai citează *exsudate punctiforme galbene și albe*, uneori foarte răspîndite, mai ales la cei cu hipertensiune renală. Par să fie exsudate lipidice, dar modul lor de formare și semnificația rămîn incerte. Au o evoluție mai lentă decît petele „în smocuri de vată”.

Edemul papilar, descris ca gradul IV în clasificarea lui Keith, Wagener și Barker, marchează stadiul terminal al hipertensiunii arteriale. Fără tratament, 90% din bolnavii hipertensivi cu edem papilar mor înainte de a se împlini 1 an de la punerea diagnosticului (5). Este semnul clasic al hipertensiunii maligne. El poate fi întîlnit însă și în condiții ce nu țin de hipertensiune sau în care hipertensiunea este un fenomen de însoțire (hemoragie subarahnoidiană, hemoragie sau tumoare cerebrală, traumatism cranian, glomerulonefrită acută). Dispare depresiunea fiziologică a papilei, marginile discului se șterg, venele apar congestionate.

Stadiile III și IV din clasificarea lui Keith, Wagener și Barker își păstrează și astăzi neștirbită valoarea lor diagnostică și prognostică; sînt semnele unor suferințe profunde ale arborelui vascular în general și incită la aplicarea unor măsuri terapeutice drastice.

APECTAREA CARDIACĂ

Afectarea cordului în hipertensiune se produce în două moduri: fenomene ce țin direct de regimul tensional crescut și al căror rezultat final este insuficiența cardiacă globală și fenomene ce țin



de ateroscleroza coronariană, al căror rezultat este angina pectorală, infarctul miocardic, miocardopatia cronică ischemică.

Regimul tensional crescut va determina *hipertrofia* și, ulterior *dilatația ventriculului stîng*. Semnele clinice sînt de obicei tardive și constau într-un șoc apexian viguros, palpabil pe o suprafață mai mare, cu deplasarea sa spre stînga în spațiul al V-lea intercostal, spre linia axilară anterioară sau medie, sau/și coborîrea sa în spațiile al VI-lea sau al VII-lea intercostale. Zgomotul II la aortă dobîndește o nuanță metalică, caracteristică, de clangor.

Într-o fază premergătoare semnelor clinice, vor apărea semne paraclinice sugestive. Astfel, se pot pune în evidență *semnele hipertrofiei atriale stîngi* — care se exprimă clinic printr-un galop pre-sistolic atrial —, asociate cu semne electrocardiografice caracteristice (6): prezența unor forțe atriale terminale în V_1 egale sau mai mici de 0,04 mm/sec.; unde P bifide cu intervalul dintre vîrfuri de 0,04 secunde sau mai mare; raportul dintre durata unde P și durata segmentului PR în conducerea a II-a egal sau mai mare de 1,6; unda P în conducerea a II-a egală sau mai mare de 0,3 mV ca amplitudine sau/și de 0,12 secunde ca durată. Suferința atrială stîngă se manifestă înaintea semnelor de hipertrofie ventriculară stîngă și este rezultatul diminuării complianței ventriculare.

Hipertrofia și dilatația ventriculului stîng au o exprimare radiologică, electrică și ecocardiografică anterioară semnelor clinice. Mărirea arcului inferior stîng, apreciată teleroentgenografic prin măsurarea indicelui Ungergleider, dispariția spațiului retrocardiac în incidența laterală și eventual aprecierea masei ventriculului stîng prin angiocardiografie cantitativă sînt semne precoce utile pentru depistarea hipertrofiei ventriculare stîngi.

Semnele electrice exprimate printr-un voltaj peste 4,5 mV în precordiale (diferența dintre vîrfurile celei mai înalte unde R și vîrfurile celei mai adînci unde S), dislocarea vectorilor QRS și T la mai mult de 180° ca expresie a suprasolicitării ventriculare stîngi, axa vectorului QRS în plan frontal în domeniul valorilor negative permit o apreciere precoce a hipertrofiei ventriculare stîngi.

Apexocardiograma și intervalele sistolice vor evidenția o alungire a fazei izometrice ventriculare, micșorarea raportului a/H micșorează o scurtare aparentă a perioadei de ejeție și ștergerea punctului e (12).

Aprecierea dimensiunilor ventriculului stîng se poate face astăzi nesîngerînd, prin tehnica ecocardiografică.

Apariția tulburărilor de ritm atrial este corelată cu semnele de suferință atrială stângă, fiind o expresie a dilatării atriului, și premonitoare semnelor clinice de insuficiență ventriculară stângă manifestă (6).

Insuficiența ventriculară stângă se va manifesta în funcție de valoarea regimului tensional, de durata acestuia, de modul de instalare a hipertensiunii. Fenomenele de insuficiență ventriculară stângă acută de tipul astmului cardiac și al edemului pulmonar acut sînt întîlnite frecvent la bolnavii cu creșteri paroxistice ale valorilor tensionale, la cei ce dezvoltă o hipertensiune severă în scurt timp, ca de exemplu la bolnavii cu glomerulonefrită acută sau feocromocitom.

În cazul hipertensiunii benigne, cu evoluție cronică, perioada de hipertrofie adaptativă a ventriculului stîng este asigurată și semnele insuficienței ventriculare stîngi se vor dezvolta treptat, ca o manifestare a hipertensiunii și stazei în circulația mică.

Pe planul complicațiilor cardiace trebuie amintită și *insuficiența mitrală funcțională*, care apare ca rezultat al dilatației ventriculare stîngi și a inelului valvular, cu disfuncția mecanică a aparatului valvular mitral. Procesele de ateroscleroză valvulară, cu calcifieri, pot contribui și ele la realizarea sindromului. Suflul telesistolic sau holosistolic apical, cu propagare axilară, asociat uneori cu freamăt, semnele radiologice de dilatație atrială stîngă sînt sugestive în acest sens.

Insuficiența aortică funcțională în cazul marilor hipertensiuni sistemice, prin dilatație acută de aortă ascendentă și inel valvular, este o realitate hemodinamică și clinică, cu toate că se produce rar.

Ateroscleroza coronariană este indubitabil accelerată de hipertensiunea arterială — factor de risc de cea mai mare importanță. Sindroamele clinice legate de insuficiența coronariană, angina pectorală și infarctul de miocard pot oricînd complica tabloul clinic într-o hipertensiune arterială. Prin necesitățile de oxigen sporite ale miocardului în cadrul hipertensiunii, aceste suferințe coronariene, condiționate de ischemie, vor apărea precoce și cu o particularitate de evoluție mai severă (vezi fig. 36).

AFECTAREA SISTEMULUI NERVOS

Afectarea sistemului nervos în hipertensiunea arterială este cel mai frecvent expresia visceralizării bolii, în sensul dezvoltării și accelerării leziunilor de ateroscleroză a vaselor cerebrale. Ca atare, în majoritatea situațiilor clinice, nu vor exista manifestări nervoase

specifice hipertensiunii arteriale, ci manifestări legate de modificarea irigației cerebrale consecutive stenozelor vasculare, trombozelor sau hemoragiilor din sistemul carotidelor interne. În acest sens, amintim *ischemia tranzitorie de focar, insuficiența vertebrobazilară și marile sindroame neurologice (ictus, comă, hemiplegie)*. Accidentele vasculare cerebrale constituie cauza de mortalitate cea mai frecventă a hipertensivilor.

Sindromul de encefalopatie hipertensivă este o complicație specifică, legată de creșterea paroxistică a valorilor tensionale, cu hipermeabilizarea pereților vasculari, cu instalarea unui edem cerebral difuz, cu hipertensiune intracraniană acută. Manifestările clinice constau în cefalee violentă, tulburări de echilibru, vedere încețoșată, amauroză, vărsături, palpitații, tulburări psihice — de la obnubilare și torpoare la comă. Uneori apar convulsii jacksoniene sau generalizate. Pot apărea semne de iritație de neuron motor central, cu clonus și semnul Babinski bilateral, hiperreflectivitate osteotendinoasă. Ca o expresie a hipertensiunii intracraniene, la examenul fundului de ochi se va găsi edem papilar bilateral.

Sindromul este reversibil odată cu normalizarea valorilor tensionale și de aceea intervenția terapeutică trebuie să fie promptă și eficientă. Pot rămâne însă sechelele de tipul leziunilor neurologice de focar, ca urmare a unei hemoragii cerebrale de întindere variabilă sau cerebromeningiene sau ca expresie a unui ramolism cerebral prin tromboză.

Ischemia tranzitorie reprezintă un semnal de alarmă, putând să preceadă cu zile, săptămâni sau luni ramolismul cerebral. Aceste accese sînt provocate la hipertensivi de eforturi minore, ca tuse, mese abundente, accese de rîs, defecație, care, pe cale reflexă vago-vagală, produc bradicardie și hipotensiune pînă la lipotomie, mai ales la bolnavii mai în vîrstă. Tulburări reflexe similare se întîlnesc în accesele sincopale din sindromul sinusului carotidian hipersensibil și care au fost descrise în legătură cu mișcări bruște ale capului și ale coloanei cervicale, manevre chiropractice asupra coloanei cervicale etc. Tulburările circulatorii vertebrobazilare pot conduce la așa-numitele „*drop-attacks*” — căderi bruște fără pierderea cunoștinței și fără prodrome. Cu mecanism patogenic similar, dar cu evoluție mai îndelungată, menționăm episoadele amnezice, care pot fi confundate cu tulburările senzoriale de origine toxico-metabolică sau cu stările crepusculare din epilepsie. Au fost descrise asemenea episoade în urma unei băi fierbinți, a unor expuneri prelungite la soare, ascensiuni la altitudini. Astfel de situații pot avea evident implicații medico-legale.

În afara tulburărilor difuze se pot întâlni și *sindroame de ischemie tranzitorie*, cu semne de localizare, fenomene de excitație sau de deficit al unor zone motorii, senzitive sau senzoriale. Astfel pot rezulta diplopii tranzitorii, scotoame sau hemianopsie. Alteori, pot apărea pareze tranzitorii, tulburări de sensibilitate, paretezii, convulsii, afazie, disartrie, tremor, tulburări de echilibru, vertij, grețuri, vărsături, tulburări de tip extrapiramidal.

Clinic, ischemia tranzitorie se deosebește de ramolism prin evoluția în timp, în primul caz fenomenele neurologice manifestându-se într-un interval de ordinul minutelor, cu revenire cel mai adeseori la normal. Tulburările deficitare care se mențin și după 24 de ore semnifică de regulă un ramolism cerebral. Fenomenele deficitare ale trombozei cerebrale se pot instala brusc, sub forma ictusului. Adesea însă ele se instalează progresiv, în ore și zile. Tulburările senzoriale, prezente mai ales în faza inițială, fac uneori dificil diagnosticul de localizare a leziunilor.

Complicația cerebrală majoră de temut este *apoplexia*, care are ca substrat anatomopatologic hemoragia cerebrală masivă. În majoritatea cazurilor, sediul acesteia este în capsula externă, între putamen și claustrum. Prin coafectarea capsulei interne prin edem perifocal sau infiltrație hemoragică, apare hemiplegia contralaterală. Inundarea ventriculilor — în special a ventriculului IV —, cu lezarea centrilor medulari, conduce la rigiditate prin decerebrare cu evoluție fatală. Mai rar se descriu hemoragii cerebrale masive pe peretele intern al capsulei interne, talamus, punte sau cerebel. Raportul de frecvență este 80:10:5:5. Caracteristic pentru hemoragia cerebrală este faptul că se însoțește de comă profundă, prelungită. Ca semne prognostice nefavorabile sînt cele de iritație meningiană, de hipertensiune intracraniană cu pupile fixate în midriază, hemoragiile retiniene, lichidul cefalorahidian hemoragic.

AFFECTAREA RENALĂ

Această cointeresare este expresia *nefroangiosclerozei difuze* induse de hipertensiune. Fiind vorba de leziuni lent evolutive, acestea se vor manifesta clinic relativ tardiv în evoluția naturală a afecțiunii. Fenomenele de visceralizare renală vor fi constituite de semnele clinice și de laborator ale insuficienței renale cronice, indiferent de etiologie. Într-o fază premergătoare manifestărilor clinice, explorarea funcțională va putea evidenția mai întâi scăderi ale fluxului plasmatic renal, urmate de scăderi ale *clearance*-ului glomerular, cu fracțiunea de filtrare la început crescută. Aceasta a făcut să se

presupună existența, în primele faze ale afecțiunii renale, a unui spasm pe arteriola eferentă, fapt însă neconfirmat. Alterările *clearance*-urilor glomerulare corelează cu valorile tensionale sistolice și diastolice și cu durata bolii (7) (vezi fig. 38).

O altă complicație în hipertensiunea esențială este *ateroscleroza arterei renale*. Sînt posibile două situații : a) stenoză arterială prin aterom aortic (la emergența arterei) sau al arterei propriu-zise cu realizarea consecutivă a unei stenoze, și b) aterom aortic sau de arteră renală ulcerat, cu embolizare parenchimotoasă secundară, cu punerea în funcțiune a unui mecanism presor renal prin ischemie. Este cazul hipertensiunilor arteriale esențiale cărora, într-un timp secundar, li se suprapune un mecanism renovascular, prezentînd semnele umorale biochimice ale unui hiperaldosteronism secundar : aldosteronemie și aldosteronurie crescute, activitate reninică plasmatică mare, hipopotasemie, hipernatremie, alcaloză. Clinic, se poate suspiciiona o astfel de complicație în prezența unui suflu sistolic epigastric, în regiunea flancului sau lombar, rar ca incidență, la un hipertensiv esențial, cu hipertensiune cronică benignă, care, la un moment dat, după ani și zeci de ani de evoluție fără incidente, ajunge la valori tensionale paroxistice, oarecum rezistente la terapia hipotensivă obișnuită. Angiografia renală și, eventual, renograma izotopică pot fi utile în descoperirea complicației, care poate beneficia de tratament chirurgical.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ MALIGNĂ

Astăzi, este aproape unanim admis că hipertensiunea malignă reprezintă o fază în evoluția hipertensiunii arteriale esențiale. Ceea ce complică pînă la un punct problema este faptul că aspecte clinice similare hipertensiunii maligne se întîlnesc și în cazurile de hipertensiune secundară bine dovedite, ca în hiperaldosteronismul primar, stenoza de arteră renală sau hipertensiunea de origine renală. După părerea noastră, aceasta ar fi expresia unor mecanisme patogenetice comune, probabil renale, puse în mișcare de regimul tensional crescut, caracteristic diverselor variante etiologice ale hipertensiunii.

Sindromul clinic al hipertensiunii maligne — al așa-numitei „*maligne Nephrosklerose*” — a fost definit încă de la începutul secolului de către Volhard, descrierea rămînînd perfect valabilă și completă pînă astăzi. Este vorba de hipertensiuni severe, fixate, în prezența unei retinopatii grave, cu exsudate, hemoragii și edem papilar, cu alterare severă a funcției renale, cu evoluție rapidă spre moarte

prin uremie și prezența caracteristică a unei arterioloscleroze difuze renale, cu necroză fibrinoidă și proliferări intimale.

La acești bolnavi, întâlnim de regulă valori mari și foarte mari ale activității reninice plasmatice și aldosteronuriei, creșterea sodiului de schimb și a volumului plasmatic extracelular (tabelul XI). Gradul insuficienței renale este hotărîtor pentru prognostic: cazurile cu azotemie peste 60 mg⁰/₀ supraviețuiesc în proporție de numai 10%

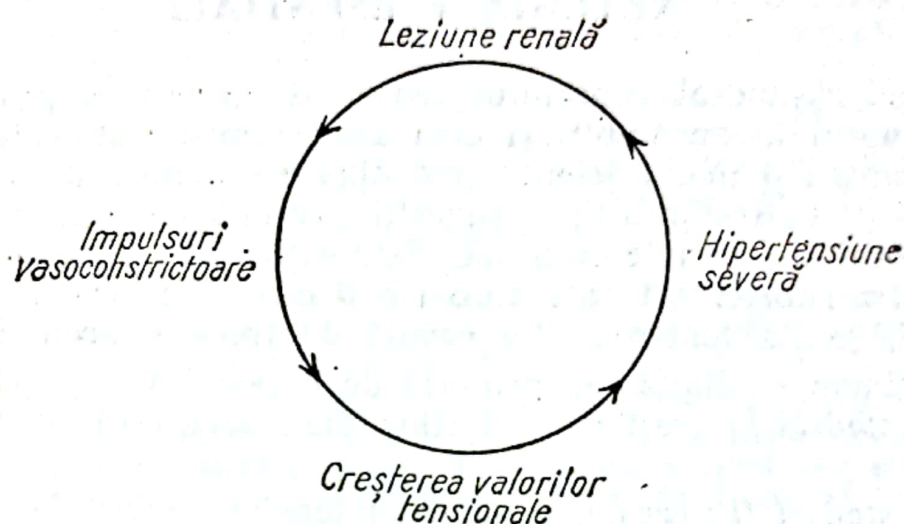


Fig. 39. — Cercul vicios al afectării renale în hipertensiune.

după 2 ani, cele cu azotemie sub 60 mg⁰/₀ supraviețuiesc după 2 ani în proporție de 55% (8) (este vorba de cazuri netratate).

Observații recente vin să întărească ideea rolului rinichiului în desfășurarea clinică a sindromului. După nefrectomia bilaterală — bolnavii fiind menținuți în viață prin dializă cronică —, cursul evolutiv al hipertensiunii maligne este modificat, în sensul reducerii drastice a valorilor tensionale, cu scăderea rezistenței periferice și creșterea debitului cardiac. Aceasta se produce în afara oricărei modificări a capitalului sodic sau hidric al organismului. Modificările fundului de ochi regresează. Întreaga stare clinică a bolnavilor se ameliorează. Persistența unei hipertensiuni moderate la unii dintre ei a făcut pe autori să considere că aceasta este hipertensiunea esențială de fond, care persistă și care nu este influențată de nefrectomia bilaterală (9).

Există observații asupra reversibilității evoluției hipertensiunii maligne și după controlul medicamentos eficient al valorilor tensionale (10). Aceste fapte sînt de natură să sugereze că factorul principal în dezvoltarea sindromului sînt valorile tensionale mari din arborele arterial, aceste valori producînd leziunile arteriolare renale

cunoscute și, consecutiv, un mecanism presor renal care susține și întreține afecțiunea, în sensul unui cerc vicios, așa cum a sugerat Volhard de mai mult timp. Rinichiul apare în acest fel, în același timp, cauza și victima hipertensiunii arteriale maligne (fig. 39).

STADIALIZAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE

După răsunetul regimului tensional crescut asupra economiei organismului în ansamblu și deci după simptomatologia în consecință, pentru o mai eficientă investigare diagnostică, prognostic și terapie, au existat multiple sugestii privind stadializarea evoluției hipertensiunii arteriale esențiale. Este evident că această subdivizare în stadii a istoriei naturale a unei boli este arbitrară și de altfel, în practică, există foarte multe cazuri de trecere, greu de încadrat.

Reținem stadializarea propusă de experții O.M.S. (11) :

— *stadiul I* : creșterea valorilor tensionale, fără modificări organice ;

— *stadiul II* : creșterea valorilor tensionale, cu afectarea cordului și manifestări viscerale în cadrul aterosclerozei asociate ;

— *stadiul III* : creșterea valorilor tensionale, cu manifestări de organ caracteristice arteriosclerozei difuze și cu manifestări clinice de insuficiență renală.

O altă clasificare, clinicofiziologică, a fost propusă recent de grupul de la Cleveland (12). Acest grup propune ca evoluția hipertensiunii arteriale să fie marcată de următoarele stadii :

— *stadiul I* : hipertensiune labilă, cu particularități hemodinamice caracteristice (2) ;

— *stadiul II* : hipertrofie atrială stângă, în care rezistența periferică este crescută ;

— *stadiul III* : insuficiență cardiacă, cu hipertrofie cardiacă evidentă și scăderea debitului cardiac.

FORME CLINICE DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

În urma identificării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, dozările de activitatea reninică plasmatică și aldosteron au devenit un mijloc curent de investigație a hipertensivilor.

Metode de dozare a reninei. Renina, fiind o enzimă care transformă un substrat, metodele utilizate au ca obiectiv dozarea angiotensinei II eliberate în exces de substrat. De aceea, ceea ce se măsoară este activitatea reninică a plasmăi sau a unui țesut. Substratul necesar reacției se obține din plasmă prin deproteinizare, dializă, filtrare, izolare prin cromatografie cu coloană etc. Proba de plasmă se incubează cu substratul pentru o perioadă de timp variabilă, de la 1 la 24 de ore (în funcție de cantitatea de angiotensină probabilă), la 37°, după care cantitatea de angiotensină eliberată se determină biologic pe un șobolan anesteziat, urmărindu-se intensitatea reacției presoare.

Pe baza unui principiu invers se poate doza și cantitatea de substrat din plasmă, adăugându-se în reacție o cantitate cunoscută de renină (pentru amănunte tehnice, vezi bibliografia) (13—15).

În ultimii ani au fost elaborate metode noi de dozare a activității reninice, axate pe principiul dozării radioimunologice. Avantajul acestora este acela al simplificării, înaltei specificități și sensibilității deosebite. Prin aceste metode, cantitatea de angiotensină I sau II poate fi dozată prin fixarea anticorpilor specifici. Ei se obțin pe iepuri, cărora li se injectează copolimeri de angiotensină cu poli-L-lizină. Excesul de anticorpi se determină radioactiv prin detectarea angiotensinei I sau II, marcate cu I^{131} . Prin dozarea radioimunologică se înlocuiește dozarea biologică, mai laborioasă și, teoretic, mai puțin certă (pentru amănunte, vezi bibliografia) (16, 17).

Activitatea reninică plasmatică normală la om este variabilă pentru diversele laboratoare, în general valoarea sa fiind de $5,1 \pm 2,9$ ng angiotensină/100 ml. Depleția sodică și ortostatismul măresc valorile de aproximativ 4—5 ori. Întrucât limitele variației normale a activității reninice plasmatică sînt largi la diverșii subiecți și la diverse laboratoare, s-a preconizat raportarea acesteia la excreția urinară de sodiu în 24 de ore sau, mai simplu, stabilirea unei relații cu raportul sodiu/creatinină dintr-o probă de urină *à jeun* (18, 19).

Dozările de aldosteron. Metodele clinice se adresează cataboliților urinari ai acestuia, cel mai utilizat pentru diagnostic fiind 3-oxoconjugatul, care se izolează și se determină prin metode cromatografice (19). Media este de 6—10 ng/24 de ore, la normali.

O metodă utilizată din ce în ce mai mult este aceea a diluției duble izotopice, care permite și dozări în plasmă (20, 21). Cea mai recentă și simplă tehnică este însă radioimunodozarea, care probabil se va bucura de cea mai largă răspîndire în viitor.

Hipertensiunea esențială cu hiporeninemie. Dozările de activitate reninică plasmatică au demonstrat existența unor cifre normale la majoritatea hipertensivilor esențiali, paralel cu o eliminare normală a aldosteronului (22—24) (fig. 20). De asemenea, ei răspund normal la solicitări prin ortostatism, dietă desodată și administrare de diuretice (25). Totuși, încă de la primele lucrări, s-a remarcat că există un număr de hipertensivi esențiali, cu eliminare normală de aldosteron, care au o activitate reninică foarte mică, chiar suprimată, care nu răspund la solicitările obișnuite prin ortostatism sau depleție sodică. Numărul acestora se poate ridica la 25—30% din populația cu hipertensiune esențială (26, 27). Faptul este deosebit de important, deoarece se știe că în hipertensiunile prin hiperaldosteronism primar este caracteristică suprimarea activității reninice plas-

matice, alături de creșterea secreției și eliminării de aldosteron. Întrucât la grupul de bolnavi descris eliminarea aldosteronului este normală, s-a căutat să se identifice un alt factor de retenție sodică, care ar putea explica suprimarea activității reninice. Mai mult, s-a observat că acești bolnavi își normalizează valorile tensionale după administrarea de spironolactonă. La o serie de bolnavi, dozările de 18-HO-11-DOC în urină arată creșteri la valori duble față de normali și față de hipertensivii cu activitate reninică plasmatică normală (28). O lucrare recentă axată pe studiul a 219 hipertensivi menționează o incidență de 27% a formelor cu hiporeninemie. O mare incidență a fost remarcată la populația de culoare (40%). Ceea ce pare și mai interesant este faptul că, din punct de vedere prognostic, această categorie de bolnavi pare a fi favorizată, în sensul că nu s-a întâlnit în seria menționată nici un fel de complicație cardiovasculară (infarct sau accident vascular cerebral), în contrast cu incidența de 14 și respectiv 11% a acestor accidente la bolnavii cu activitate reninică plasmatică crescută sau normală.

Hipertensiunea arterială esențială cu hiperreninemie. S-a semnalat că în hipertensiunea malignă activitatea reninică plasmatică și eliminările de aldosteron sînt crescute (30, 31). Au fost constatate creșteri și în hipertensiunile esențiale benigne la un număr de 6—10% din bolnavi. Mecanismul augmentării activității plasmatice reninice și al aldosteronului nu este clar și nici legătura cu cifrele tensionale nu este cunoscută; comunicări recente semnalează la acești bolnavi o creștere a incidenței complicațiilor cardiovasculare și cerebrale (29). Profilarea biochimică a hipertensivilor esențiali este o achiziție a ultimilor ani, faptele putînd avea o importanță practică deosebită, în sensul aplicării unor măsuri terapeutice diferențiate pentru variatele grupe de bolnavi, selectați după aceste criterii.

BIBLIOGRAFIE

1. Smirk, F. H. — Causal, Basal and Supplemental Blood Pressures. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
2. Frohlich, E. P., Tarazi, R. C., Dustan, H. P. — Physiological Comparison of Labile and Essential Hypertension, *Circulat. Res.*, 18 (d): 55, 1970.
3. Van Buchem, F.S.P., van der Heuvel-Agina, J.W.M., van der Neuvel, J.E.A. — Hypertension and Changes of the Fundus Oculi, *Acta med. scand.*, 1976: 359, 1964.
4. Dollery, C. T., Archer, D. A. — Retinopathy in Essential Hypertension. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub. red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
5. Kincaid-Smith, P., McMichael, J., Murray, E. A. — The Clinical Course and Pathology of Hypertension with Papilloedema (Malignant Hypertension), *Quart. J. Med.*, 27: 117, 1958.

6. Tarazi, R. C., Frohlich, E. D., Dustan, H. P. — Left Atrial Abnormality and Ventricular — pre-ejection Period in Hypertension, *Dis. Chest.*, 55:214, 1969.
7. Moyer, J. H., Heider, C., Pevey, K., Ford, R. U. — The Vascular Status of A Heterogeneous Group of Patients with Hypertension, with Particular Emphasis on Renal Function, *Amer. J. Med.*, 24:164, 1958.
8. Harrington, M., Kincaid-Smith, P., McMichael, J. — Results of Treatment in Malignant Hypertension; A Seven Years Experience in 94 Cases, *Brit. med. J.*, 2:269, 1959.
9. Onesti, G., Kim, K. E., Swartz, C. — The Malignant Phase of Essential Hypertension. In: „Hypertension: Mechanisms and Management (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
10. Schwartz, A. B. — Treatment of Malignant Hypertension Associated with Renal Insufficiencvy. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
11. *** — Arterial Hypertension and Heart Diseases, Preventive Asspects, O.M.S. — Tehn. Report 231/1962.
12. Frohlich, E. D. — Clinical-Physiologic Classification of Hypertensive Heart Disease in Essential Hypertension. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Strattons, New York, 1973.
13. Boucher, R., Veyrat, R., de Champain, J., Genest, J. — New Procedures for Measurement of Human Plasma Angiotensin and Renin Activity Levels, *Canad. med. Ass. J.*, 90:194, 1964.
14. Boucher, R., Menard, J., Genest, J. — A Micromethod for Measurement of Renin in The Plasma and Kidney of Rats, *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 45:881, 1967.
15. Skimmer, S. L. — Improvued Assay Methods for Renin „Concentration“ and „Activity“ in Human Plasma, *Circulat. Res.*, 20:390, 1967.
16. Valloton, H. B., Page, L. B., Haber, E. — Radioimmunoassay of Angiotensin in Human Plasma, *Nature (Lond.)*, 215:714, 1967.
17. Rossler, R., Hornef, N., Klaus, D., Simsch, A. — Bestimmung der Plas-mareninaktivität durch Radioimmunologischen Nachweis von Angioten-sin I., *Klin. Wschr.*, 49:870, 1971.
18. Skrabal, F. — Nomogramm zur Schätzung der Plasareninaktivität anhand des Natrium-Kreatinin-Quoteinten in Spontanharn, *Dtsch. med. Wschr.*, 100:2 649, 1975.
19. Neher, R., Wettstein, A. — Physicochemical Estimation of Aldosterone in Urine, *J. clin. Invest.*, 25:800, 1956.
20. Sloggins, N. A., Coghlan, J. P., Oddie, C. J., Wintour, E. M., Cain, M. D., Hudson, B. — Application of Double Isotope Derivative Dilution Proce-dures to Steroidal Hormone Mesurement. In: „In vitro Procedures with Radioisotopes in Medicine“, International Atomic. Energy. Agency, Viena, 1970.
21. Laragh, J. H., Sealey, J. E., Klein, P. D. — The Presence and Effect of Isotope Fractionation in Isotope Dilution Analysis: A factor in the Mea-surement of Aldosterone Secretory Rates in Man. In: „Radiochemical Methods of Analysis“, International Atomic Energy Agency, vol. II, Viena, 1965, p. 353.
22. Brown, J. J., Davies, P. L., Level, A. F., Robertson, J. J. S. — Plasma Renin Concentration in Human Hypertension II. Renin in Relation to Etiology, *Brit. med. J.*, 2:1 215, 1965.

23. Klaus, D., Heizman, A., Sadowski, P. — Ergebnisse von Bestimmungen des Plasma Renin, Dtsch. med. Wschr., 92:2114, 1967.
24. Weidmann, P., Siegenthaler, W. — Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei hypertensiven Zuständen, Dtsch. med. Wschr., 92:1953, 1967.
25. Weinberger, M. H., Dowdy, A. J., Nokes, G. W., Luetscher, J. A. — Plasma Renin Activity and Aldosterone Secretion in Hypertensive Patients During High and Low Sodium Intake and Administration of Diuretics, J. clin. Endocr., 29:359, 1968.
26. Helmer, O. M. — The renin-angiotensin System and its Relation to Hypertension, Progr. Cardiovasc. Dis., 8:417, 1965.
27. Jose, A., Crout, J. R., Kaplan, N. M. — Suppressed Plasmarenin Activity in Essential Hypertension. Roles of Plasma Volume, Blood Pressure and Sympathetic Nervous System, Ann. intern. Med., 72:9, 1970.
28. Melby, J. C., Dale, S. L., Grekin, R. L., Gaunt, R., Wilson, T. E. — 18-Hydroxy-11-deoxycorticosterone (18-OH-DOC) Secretion in Experimental and Human Hypertension. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
29. Brunner, H. R., Laragh, J. H. — Heart Attack and Stroke in Essential Hypertension: The Renin Factor. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
30. Hollenberg, N. K., Epstein, M., Basch, R. I., Couch, N. P., Hickler, R. B., Merrill, J. P. — Renin-secretion in Essential and Accelerated Hypertension, Amer. J. Med., 47:855, 1969.
31. Creditor, M. C., Loschky, U. K. — Plasma Renin Activity in Hypertension, Amer. J. Med., 43:371, 1967.

DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESEŢIALE

Hipertensiunea arterială esențială interesează într-o proporție de 80—90% populația hipertensivă. Din calculul probabilităților reiese că această formă se poate asocia cu alte tipuri de hipertensiune într-un procent de 8, realizând tipurile de hipertensiune mixtă (1). Se discută posibilitatea ca hipertensiunea esențială să aibă chiar un rol favorizant în apariția hipertensiunii prin hiperaldosteronism primar, sau a celei renale — predispunând la pielonefrită —, sau a celei renovasculare prin accelerarea procesului de ateroscleroză.

De aceea, diagnosticul de hipertensiune esențială — care este în primul rând un diagnostic de excludere — presupune cunoașterea apropiată a posibilităților de diagnostic în hipertensiunile secundare (tabelul XIII) (13). În cele ce urmează vom analiza diversele forme

Tabelul XIII

Clasificarea etiologică a hipertensiunii (după Kim)

- I. Hipertensiune sistolică
 - A. Prin volum-bătăie crescut
 - 1. Bradicardie cu bloc complet
 - 2. Insuficiență aortică
 - 3. Fistulă arteriovenoasă
 - 4. Canal arterial persistent
 - 5. Hipertireoză
 - 6. Anemie
 - 7. Altele
 - B. Defect de elasticitate a aortei și ramurilor arteriale principale (ateroscleroză)
- II. Hipertensiune sistolică și diastolică
 - A. Hipertensiune esențială
 - B. Hipertensiune secundară
 - 1. Hipertensiunea renală

- a) Hipertensiunea din afecțiunile parenchimatoase renale
 - Glomerulonefrita acută și cronică
 - Pielonefrita cronică
 - Rinichi polichistic
 - Nefrita de iradiere
 - Alte afecțiuni parenchimatoase renale
 - Coafectarea renală în boli sistemice (nefropatie diabetică, nefropatie gutoasă, boli de collagen)
- b) Hipertensiunea renovasculară
 - Stenoză de arteră renală
 - Infarct renal
 - Anevrism arterial renal
 - Fistulă arteriovenoasă renală
- 2. Hipertensiunea din afecțiuni ale suprarenalei
 - a) Hiperaldosteronism primar
 - b) Sindrom Cushing
 - c) Sindrom congenital suprarenogenital (deficiență de 11- β -hidroxilază și 17- α -hidroxilază)
 - d) Feocromocitom
- 3. Hipertensiunea neurogenă
 - a) În procese însoțite de creșterea rapidă a presiunii intracraniene (hemoragie cerebrală, traumatism craniocefalic, encefalopatie saturnină)
 - b) Poliomielită bulbară
 - c) Porfirie acută intermitentă
 - d) Sindromul Guillain-Barré
- 4. Hipertensiunea prin cauze diverse
 - a) Coarctare de aortă
 - b) Disgravidie
 - c) Hipercalcemie
 - d) Mixedem

de hipertensiune secundară, așa cum sînt ele cunoscute astăzi, separate din grupul mare al populației hipertensive.

HIPERTENSIUNILE PRIN EXCES DE MINERALOCORTICOIZI

O clasificare a hipertensiunilor prin exces de mineralocorticoizi ar fi următoarea :

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn)

Deficiența de 17- α -hidroxilază (sindromul Biglieri)

Deficiența de 11- β -hidroxilază (forma hipertensivă a hiperplaziei suprarenale virilizante)

Sindromul sau boala Cushing

Sindromul hipersecreției de ACTH ectopic

Hiperaldosteronismul secundar

Hiperaldosteronismul primar — descris de Conn în 1954 — este rezultatul unui adenom corticosuprarenal secretant de aldosteron. Trăsăturile clinice sînt: hipertensiune arterială (în medie 200/110 mm Hg), hipopotasemie, hipernatremie, alcaloză, hipomagneziemie. Secreția și excreția de aldosteron sînt anormal crescute. În cazurile severe, bolnavii vor prezenta în plus semnele clinice provocate de anomaliile biochimice menționate: pareze musculare periodice, tetanie, nicturie, cefalee. Nu apar niciodată edeme. Activitatea reninică plasmatică este în mod caracteristic suprimată sau foarte scăzută și nu răspunde la solicitările prin ortostatism sau depleție sodică (2). Hipersecreția de aldosteron nu este inhibată de administrarea de dezoxicorticosteron, sau de 9-fluorohidro cortizon, sau de perfuzia salină izotonică. Eliminările de 17-hidroxi- și 17-cetosteroizi sînt normale. În sindromul Conn, există o creștere a volumului plasmatic și a celui extracelular, o limitare a funcției de concentrare renală și kaliureză peste 30—35 mEq/zi (3).

Prevalența acestui tip de hipertensiune este de 0,3—0,5% din cazuri. Hipertensivii cu cefalee, astenie și nicturie, cu anomalii electrolitice și alcaloză, trebuie suspectați de hiperaldosteronism primar. Diagnosticul se asigură prin dozarea aldosteronului plasmatic și urinar și prin găsirea unei activități reninice plasmatice scăzute, chiar după stimularea prin depleție sodică și ortostatism. Diagnosticul de localizare a adenomului se poate face prin flebografia venei suprarenale și prin măsurarea concentrației de aldosteron și hidro cortizon în vena suprarenală, precum și prin scintigrafia suprarenală după administrare de I^{131} -colesterol. Extirparea chirurgicală a adenomului vindecă hipertensiunea în majoritatea cazurilor. Existența unei hipopotasemii la un hipertensiv a constituit mult timp indiciul unui hiperaldosteronism, pînă cînd, în 1965, tot Conn publică primul caz de hiperaldosteronism cu potasemie normală, care avea două adenome suprarenale și a cărui hipertensiune s-a vindecat după extirparea chirurgicală a suprarenalei adenomatoase. Aceasta a făcut pe autor să clasifice astăzi hiperaldosteronismul primar în 3 forme clinice:

1. forma cu hipopotasemie persistentă, în care hipertensiunea este de obicei severă;
2. forma cu hipopotasemie intermitentă, de obicei cu hipertensiune moderată;
3. forma cu potasemie persistent normală, cu hipertensiune ușoară.

Pe de altă parte, numai în 80—85% din cazurile de hiperaldosteronism dovedite biochimic se găsește un adenom de suprarenală. În 15—20% din cazuri, intraoperator se evidențiază numai o hiperplazie difuză sau nodulară a ambelor suprarenale. În plus, aceste

cazuri prezintă și unele particularități clinice și biochimice : este vorba de bolnavi cu o aldostenurie moderată, cu activitate reninică plasmatică moderat scăzută, frecvent cu potasemie normală sau ușor scăzută. La unii dintre aceștia este posibilă creșterea activității reninice plasmatice prin depleție sodică și ortostatism. De asemenea, acești bolnavi reprezintă un procent foarte scăzut de vindecări după suprarenalectomie totală sau subtotală ; de obicei răspund mai bine la administrarea de spirolactonă. Aceasta a incitat pe unii autori să includă cazurile de acest fel într-o formă clinică specială de hiperaldosteronism primar, pe care l-au denumit hiperaldosteronism idiopatic sau pseudoprimar (4). Nu s-a putut stabili stimulul care determină hipersecreția de aldosteron și hiperplazia corticosuprarenalelor ; de asemenea, nu s-a găsit încă explicația pentru persistența hipertensiunii după suprarenalectomie. Una dintre problemele discutate în ultima vreme este dacă nu cumva există o corelație între hipertensiunile esențiale cu activitate reninică scăzută și acest hiperaldosteronism pseudoprimar. Este cunoscut faptul că s-a semnalat o creștere a secreției de 18-hidroxi-dezoxicorticosteron în unele cazuri de hiporeninemie cu aldosteronemie normală (5). Pe de altă parte, suprarenalectomia, chiar totală, conduce la scăderea secreției crescute de aldosteron, dar activitatea reninică plasmatică și hipertensiunea nu sînt influențate. În această fază postoperatorie, bolnavii se comportă biochimic ca bolnavi cu hipertensiune esențială cu hiporeninemie, iar hiperaldosteronismul nu pare a fi o cauză a creșterii tensionale. Deci, hiperaldosteronismul pseudoprimar ar putea fi o variantă a hipertensiunilor hiporeninemice în care există un exces moderat de aldosteron.

O altă formă de hiperaldosteronism primar ar fi așa-zisul „hiperaldosteronism nedeterminat“. În aceste cazuri, hipertensiunea este moderată, aldosteronuria crescută, potasemia normală, fără pierderi de potasiu, activitatea reninică plasmatică normală sau foarte puțin redusă. O caracteristică a acestor cazuri este normalizarea rapidă a hiperaldosteronismului după administrarea de dezoxicorticosteron. Problema care se pune este dacă această afecțiune reprezintă o entitate clinică distinctă, dacă este o formă incipientă a unui hiperaldosteronism veritabil sau o variantă a hipertensiunii esențiale (4).

De asemenea, s-au descris cazuri de adenom suprarenal cu hiperaldosteronism primar, la care administrarea de glucocorticoizi normalizează valorile tensionale, potasemia și hiperaldosteronismul (6).

Deficiența de 17- α -hidroxilază (sindromul Biglieri). 17- α -Hidroxilaza intervine în transformarea progesteronului în 17-OH-pro-

gesteron. Acesta este precursorul steroizilor androgeni, al 17-OH-11-dezoxicorticosteronului (compusul *S*) și al hidro cortizonului (compusul *F*) (vezi schema biosintezei hormonilor corticosteroizi — fig. 40—41). Prin lipsa enzimei se va produce o scădere a sintezei hormonilor amintiți, cu diminuarea sau absența eliminărilor de 17-OH-steroidi și 17-cetosteroizi, de aldosteron, hidro cortizon și steroizi androgeni.

Sindromul a fost descris la femei cu hipertensiune, amenoree primară, lipsa de dezvoltare a caracterelor sexuale secundare, alcaloză, hipopotasemie. Singurii corticoizi care se sintetizează vor fi dezoxicorticosteronul (cortexonul) și corticosteronul (complexul *B*). Administrarea unor doze mici de dexametazonă duce la normalizarea valorilor tensionale și la dispariția perturbărilor biochimice (7).

Deficiența de 11- β -hidroxilază (forma hipertensivă a hiperplaziei suprarenale virilizante). 11- β -Hidroxilaza intervine în transformarea dezoxicorticosteronului în corticosteron și a 17-hidroxi-11-dezoxicorticosteronului (compusul *S*) în hidro cortizon (compusul *F*). Primele cazuri au fost semnalate de Eberlein și Bongiovanni (8). Sindromul este întâlnit la fete tinere cu pseudohermafroditism sau la băieți cu pubertate precoce și virilism excesiv. Datorită excesului de ACTH, se va produce o suprasecreție de dezoxicorticosteron și de 17-hidroxi-11-dezoxicorticosteron. Secreția de aldosteron este redusă. Administrarea dexametazonei, prin supresia ACTH, corectează anomalile hormonale, controlează valorile tensionale și perturbările electrolitice.

Sindromul sau boala Cushing. Hipertensiunea se întâlnește la 85% din cazuri (9). În unele cazuri aceasta ar fi datorită unei hipersecreții de dezoxicorticosteron și aldosteron, asociată hipersecreției de hidro cortizon, în altele unui exces de 18-hidroxi-dezoxicorticosteron sau unui substrat reninic crescut. Asocierea cu ateroscleroza precoce ar putea explica hipertensiunea. Însuși excesul de hidro cortizon — propriu entității clinice — ar putea avea un rol hipertensiv, în condițiile unui aport excesiv de sare, așa cum s-a observat în cazurile de hiper corticism iatrogen. Diagnosticul se bazează pe semnele clinice ale sindromului: astenie, obezitate cu dispoziție tronculară și la rădăcina extremităților, facies „în lună plină” caracteristic, vergeturi rozate, intoleranță la glucoză, uneori glicozurie, hirsutism și, ca teste de laborator: creșterea eliminărilor de 17-OH- și 17-cetosteroizi. Testele de supresie cu dexametazonă, de stimulare cu metirapon, cu ACTH sau dozările de ACTH plasmatic vor permite diferențierea între hiperplazia suprarenală prin exces de ACTH și adenomul sau carcinomul de suprarenală. Tratamentul chirurgical al adenomului și al hiperplaziei suprarenale se soldează cu

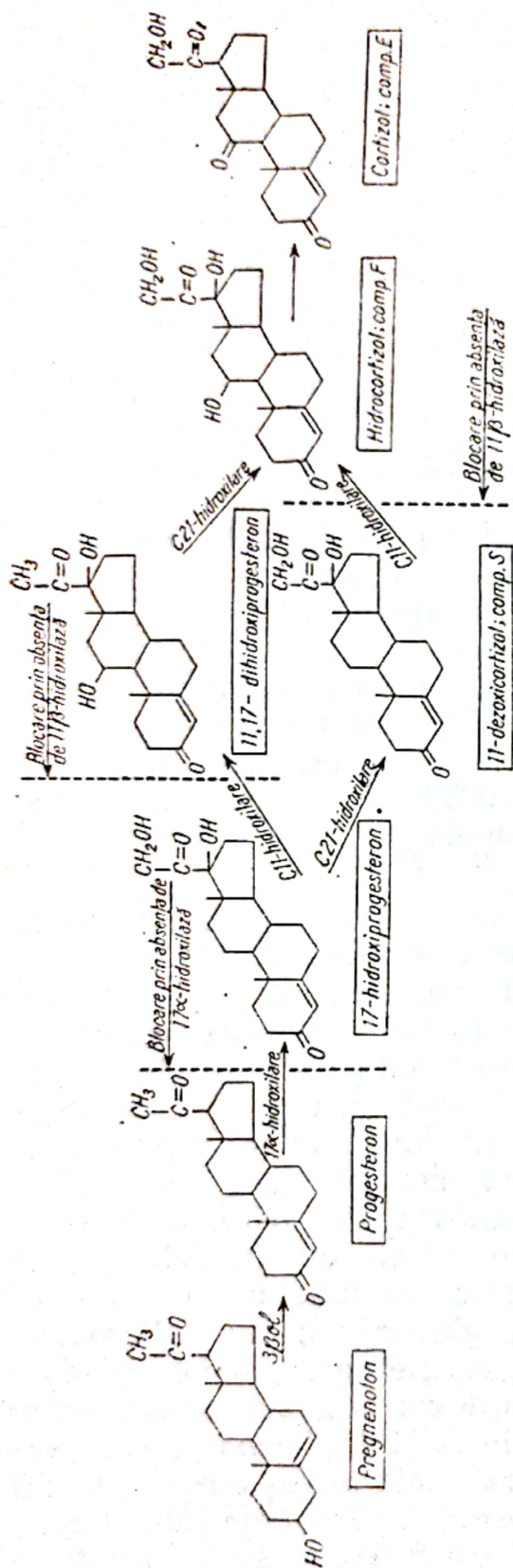


Fig. 40. — Biosinteza glucocorticoizilor.

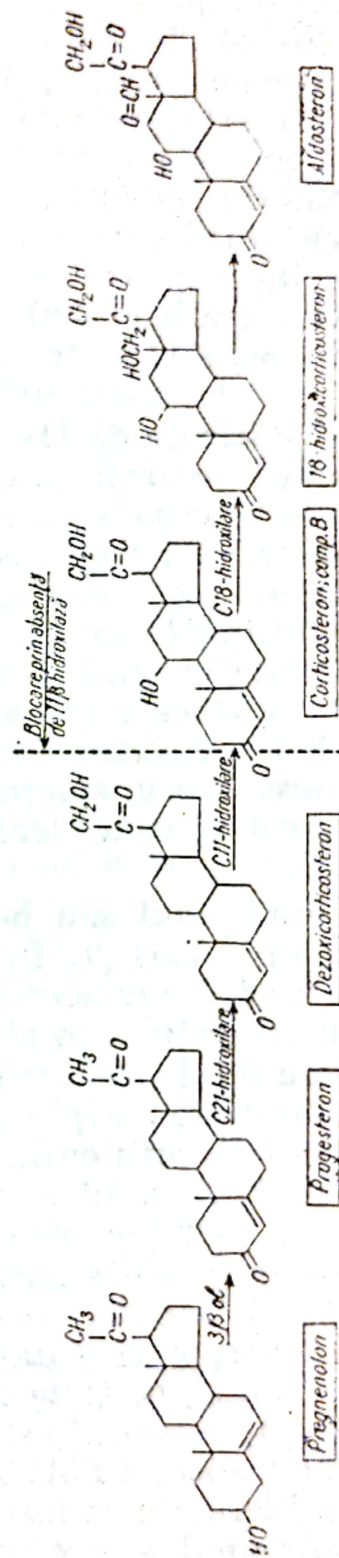


Fig. 41. — Biosinteza mineralocorticoizilor.

vindecarea hipertensiunii la 85—100% din cazuri. Tratamentul carcinomului de suprarenală este descurajant ca rezultate.

Sindromul hipersecreției de ACTH ectopic. Descris acum 30 de ani, s-a considerat că acest sindrom ar fi datorit unor tumori, cel mai des maligne, care secretă ACTH sau o substanță cu proprietăți similare. Sînt hipertensiuni cu hipopotasemie, cu aldosteronemie normală sau redusă, cu activitate reninică plasmatică normală. Se asociază cu alcaloză hipocloremică, hiponatriemie facultativă, hiperpigmentări, uneori virilism. Se constată o creștere a secreției de dezoxicorticosteron și corticosteron, ca și în deficiența de 17- α -hidroxilază. Sindromul a fost descris, mai ales, în carcinomul bronșic cu celule rotunde.

Hiperaldosteronismul secundar. Cazul clasic este cel al hipertensiunii renovasculare „veritabile”. Astăzi se face o diferențiere netă între afecțiunile arterei renale însoțite de hipertensiune arterială și hipertensiunile renovasculare „veritabile”, în sensul că numai acestea din urmă au mecanismul presor legat de ischemia renală, numai ele prezintă semnele hiperaldosteronismului secundar și, foarte important, sînt vindecabile prin tratament chirurgical.

În urmă cu numai 10 ani, cînd criteriile de diagnostic se bazau exclusiv pe arteriografia ce decela o stenoză de arteră renală la un hipertensiv, pe serii mai mari, procentul de vindecare chirurgicală a acestor bolnavi nu depășea 50% (10).

Aceasta a condus la noțiunea de stenoză de arteră renală „funcțională” sau semnificativă. Pentru selecționarea acestor cazuri a fost nevoie de o tehnică de diagnostic îmbunătățită.

Etiologia hipertensiunii renovasculare este dominată de ateroscleroză — cauza cea mai frecventă a leziunilor stenozante ale arterei renale. Placa de aterom poate îngusta emergența arterei renale din aortă, poate stenoza trunchiul arterei sau o ramură a ei; de asemenea, poate fi cauza trombozei arterei renale sau a unui anevrism disecant al acesteia. Frecvența mare a aterosclerozei în general și a aterosclerozei la hipertensivi în special face ca leziunile stenozante ale arterei renale sau ale ramurilor sale să fie un fenomen relativ frecvent. Nu toate acestea sînt însă răspunzătoare și generatoare de hipertensiunea bolnavului. De aici și posibilitatea ca hipertensivul esențial să fie considerat în mod fals un hipertensiv renovascular, atunci cînd se găsește la angiografie o stenoză de arteră renală; greșeala este evidentă numai după eșuarea actului chirurgical, care nu este urmat de rezolvarea cazului. De asemenea, există posibilitatea ca bolnavul să prezinte hipertensiune renovasculară supraadău-

gată unei hipertensiuni esențiale, în care caz tratamentul chirurgical ameliorează, dar nu vindecă boala.

Incidența hipertensiunii renovasculare prin stenoză ateromatasă de arteră renală este mai mare după 50 de ani, vîrstă la care hipertensiunea esențială debutează mai rar.

A doua cauză relativ frecventă în hipertensiunea renovasculară o constituie displaziile fibroase ale intimei, mediei sau adventiceei arterelor renale, cu formarea stenozelor și a dilatațiilor anevrismale (11). Această cauză este mai frecventă la tineri și la femei. S-au descris ca fiind posibile și alte etiologii, cum ar fi stenoza posttraumatică, stenoza cu fibroză retroperitoneală, compresiunea de arteră prin tumoare hilară etc., cu incidența ocazională. În general, incidența hipertensiunii renovasculare se apreciază la aproximativ 5% din populația hipertensivă.

Folosind numai elementele pur clinice, diagnosticul unei hipertensiuni renovasculare este imposibil. Problema este dacă există elemente clinice care ar putea crea suspiciunea unei hipertensiuni prin mecanism renovascular. Acestea ar putea fi: absența antecedentelor familiale de hipertensiune, instalarea bruscă a afecțiunii la o vîrstă tînră, înainte de 35 de ani sau după 50 de ani, sexul feminin fiind predominant afectat de hipertensiunea la vîrsta tînră, existența unui suflu epigastric sau în regiunea flancului, prezența modificărilor fundului de ochi de gradele III și IV, la bolnavi peste 50 de ani, agravarea bruscă a unei hipertensiuni preexistente. Dintre acestea, cel mai puțin sigur este suflul abdominal, deoarece poate fi constatat și la hipertensivii esențiali (aproximativ 5—7% din cazuri) și, dată fiind frecvența mare a hipertensiunii arteriale esențiale în comparație cu hipertensiunea renovasculară, valoarea acestuia ca semnalizator este evident redusă (tabelul XIV). Ionograma plasmatică cu surprinderea unei hipopotasemii, a unei hipernatremii, eventual asociate cu alcaloză, are o valoare sugestivă pentru hiperaldosteronism. Urografia cu secvență rapidă este o bună metodă de depistare a hipertensiunii renovasculare. Dintre semnele urografice cu valoare indicatoare, amintim în ordinea importanței: mărirea diferită a celor două umbre renale (întrucît rinichiul stîng este de obicei mai lung decît cel drept, diferența de lungime devine semnificativă dacă cel stîng este mai lung ca cel drept cu mai mult de 2 cm, sau cel drept mai lung cu 1,5 cm, sau mai mult), asincronism de eliminare mai mare de 1 minut între cei doi rinichi, persistența unilaterală a substanței de contrast în căile excretorii, pe filme tardive. Asocierea acestor semne este și mai sugestivă, incidența sa fiind proporțională cu gradul stenozelor (12). La aceste semne principale se pot asocia unele semne adjuvante, cu valoare relativă:

Tabelul XIV

Caractere clinice ale hipertensiunii esențiale și renovasculare
(după Dustan și colab.)

Date de anamneză și examen clinic	Hipertensiune esențială	Hipertensiune renovasculară	
		Prin ateroscleroză	Prin displazie fibroasă
Anamneză			
Vîrsta (ani)	41	50"	35"
Istoric			
Vîrsta la debut	35	46"	33"
Durata (ani)	3,1	1,9"	2,0"
Sex (feminin %)	40	34	81"
Rasă (negri %)	29	7"	10"
Hipertensiune malignă (%)	13	23"	14"
Antecedente familiale			
Hipertensiune (%)	67	58	41"
Fără afecțiuni vasculare (%)	19	30	46"
Simptome sau semne de ateroscleroză (%)	10	20"	6
Date ale examenului obiectiv			
Presiunea sistolică (mm Hg)	169	181"	174
Fund de ochi (gr. III și IV %)	12	26"	10
Suflu abdominal (%)	7	41"	57"

" Diferențe semnificative față de hipertensivii esențiali.

cutură ureterală prin vase colaterale, volum redus al căilor de excreție, calice strîmte sau infundibul strîmt, atrofie parenchimatoasă segmentară, ptoză renală. Nefrograma izotopică și scintigrafia renală pot fi utile în descoperirea subperfuziei unuia din rinichi. Explorarea ulterioară este angiografia renală, cu evidențierea stenozei, a obstrucției trunchiului principal sau a unei ramuri. Dozarea activității reninice plasmatice crescute în hipertensiunea renovasculară și evidențierea hiperaldosteronismului vor fi elemente de completare a diagnosticului. Pentru confirmarea „funcționalității” stenozei se recomandă dozarea activității reninice în sângele celor două vene renale, comparativ, diferența de două ori sau mai mare dintre cele două concentrații fiind semnificativă (13).

Testul de administrare intravenoasă a angiotensinei, prin care se urmărește răspunsul tensional mai mic al hipertensivului renovascular la dozarea progresivă a angiotensinei, comparativ cu hipertensivul esențial, a fost practic abandonat ca probă diagnostică (14, 15), datorită procentului mare de rezultate fals-pozitive sau fals-negative (de ordinul a 25—30%). Testele de divizare a urinelor

de tip Howard, Stamey sau Rappoport, prin care se urmărea să se surprindă exagerarea resorbției de apă și sodiu de care rinichiul ischemic (concentrație de sodiu diminuată, concentrație de inulină și creatinină crescută) sînt folosite astăzi cu totul excepțional (16), datorită dificultăților și riscurilor pe care le comportă cateterismul ureteral. Același lucru se poate afirma și despre măsurarea gradientului de presiune la nivelul stenozei.

Alte forme de hiperaldosteronism secundar cu hipertensiune sînt: hipertensiunea malignă, unele hipertensiuni esențiale severe și hipertensiunea severă din insuficiența renală cronică. Nu se cunoaște mecanismul declanșării secreției de renină, dar se presupune că este vorba tot de ischemie difuză, în sensul unui „Goldblatt” intrarenal. În cazurile de hipertensiune severă cu insuficiență renală cronică — așa-zisa „hipertensiune renoprivă”, în care secreția de renină este crescută — hipertensiunea nu este redusă de spolierea sodică și reducerea volumului extracelular. relativ ușor de realizat prin dializă. La acești bolnavi, nefrectomia bilaterală normalizează de regulă valorile tensionale (17).

HIPERTENSIUNEA DIN FEOCROMOCITOM

Manifestările clinice ale feocromocitomului sînt multiple. S-a descris o incidență familială a bolii. Hipertensiunea este caracteristic intermitentă la majoritatea bolnavilor. Episoadele hipertensive paroxistice se asociază cu palpitații, cefalee, tahicardie, grețuri, transpirații. Pot apărea tremurături, *flush* tegumentar, tulburări de vedere. Episoadele sînt tranzitorii. Între accese, tensiunea arterială poate fi găsită normală. Într-un număr redus de cazuri hipertensiunea poate fi permanentă, fiind ușor de confundat cu hipertensiunea esențială. Uneori, o hipertensiune intermitentă poate deveni permanentă sau o hipertensiune permanentă poate prezenta accese paroxistice. Asocierea cu tremurături, transpirații excesive, pierdere ponderală, poliurie poate fi sugestivă. Adesea, bolnavii pot prezenta hiperglicemie. Asocierea cu neurofibromatoza este frecventă.

Diagnosticul de laborator se bazează, astăzi, pe determinarea catecolaminelor sau metaboliților respectivi în plasmă și urină. Testele de provocare cu histamină și tiramină sînt periculoase și nu vor fi utilizate decît în situații cu totul excepționale. Testele la regitină și benzodioxan, mai puțin periculoase, dau aceeași proporție de erori ca precedentele, în circa 20—25% din cazuri prezentînd rezultate fals-pozitive.

Determinarea eliminării urinare a metanefrinelor, separat sau combinat, este testul diagnostic cel mai sugestiv, simplu și rapid

(18). O altă modalitate este dozarea eliminării urinare a acidului vanilil-mandelic. Acesta poate da teste fals-pozitive în proporție de 10—15% din cazuri. Se poate utiliza și testul secreției aparente de norepinefrină, care este crescut în feocromocitom, spre deosebire de hipertensiunea esențială (19).

Examenul radiologic localizează tumoarea, stabilind astfel un diagnostic cu caracter orientativ. Retropneumoperitoneul, urografia intravenoasă cu tomografie, flebografia suprarenală sînt tehnici utilizate cu rezultate satisfăcătoare; bineînțeles că sînt limitate, în primul rînd, de localizările frecvent ectopice ale tumorii sau tumorilor.

HIPERTENSIUNEA DIN AFECȚIUNILE PARENCHIMATOASE RENALE

Hipertensiunea din glomerulonefrite. Diagnosticul clinic de hipertensiune renală este relativ ușor în glomerulonefrita acută, ținînd seamă de coexistența celorlalte sindroame: edematos, inflamator urinar, hematurie, albuminurie, densitate urinară bună, retenție azotată. Pot apărea dificultăți în formele oligosimptomatice ale bolii, dar și în acest caz sindromul urinar, ușor de surprins, este elocvent. Dificultăți reale de diagnostic apar atunci cînd simptomatologia urinară este săracă sau chiar absentă. În acest caz, biopsia renală are o valoare decisivă. Hipertensiunea arterială din glomerulonefrita acută are unele particularități hemodinamice, care pot fi de ajutor în cazurile litigioase. De obicei, există un spațiu extracelular și un volum plasmatic net crescute, debit cardiac mărit, pe lîngă augmentarea rezistenței periferice.

În glomerulonefrita cronică, diagnosticul hipertensiunii este adesea dificil: este o hipertensiune esențială cronică, cu alterare renală importantă, sau o hipertensiune secundară unor mecanisme presoare renale? În acest context, evident că anamneza, evoluția clinică a afecțiunii, importanța sindromului biologic de insuficiență renală, în corelație cu valoarea cifrelor tensionale, pot sugera unul sau altul dintre diagnostice. Fără îndoială că în aceste cazuri biopsia renală tranșează diagnosticul, prin surprinderea fenomenelor proliferative celulare de la nivelul glomerulului. În acest sens, o formă clinică nouă, care a apărut datorită introducerii pe scară largă a dializei cronice, este hipertensiunea arterială severă a bolnavilor aflați în stadiul final de insuficiență renală, menținuți în viață prin terapie. La unii dintre aceștia, hipertensiunea poate fi controlată prin dializă, prin care se realizează reducerea volu-

mului extracelular și a sodiului de schimb; la alții, hipertensiunea rămâne însă severă, ireductibilă prin tratament medical. La aceștia din urmă s-a observat normalizarea valorilor tensionale numai după nefrectomie bilaterală (17). Este evident că în aceste cazuri intervine un mecanism presor renal, care nu are încă o explicație. În aceeași măsură se discută în patogenie și eventuala lipsă a factorilor renali „antihipertensivi“, al căror sediu ar fi în medulara renală (20). De aceea unii autori denumesc aceste hipertensiuni „renoprive“. Tipul lor hemodinamic este tot rezistența periferică crescută. În situațiile în care debitul cardiac este mare, intervin factori asociați — cum ar fi anemia acestor bolnavi. Redresarea anemiei duce la normalizarea debitului cardiac, dar hipertensiunea rămâne, datorită persistenței unei rezistențe periferice crescute (21). Aceștia sînt primii candidați pentru homotransplant renal.

Hipertensiunea din pielonefrită. Nu se cunoaște mecanismul prin care pielonefrita cronică duce la creșterea valorilor tensionale. Evoluția clinică ne impune să acceptăm posibilitatea existenței unei hipertensiuni secundare în această boală, cu toate că întîlnim și asocierea frecventă dintre hipertensiunea arterială esențială și pielonefrita cronică. Există hipertensiuni arteriale la tineri și copii — cu tablou clinic indubitabil de pielonefrită —, deci la vîrste cînd hipertensiunea esențială este neobișnuită. Hipertensiunea corelează ca prevalență numai la acei bolnavi de pielonefrită cronică ce prezintă modificări urografice nete de alterare cicatriceală renală. S-au descris hipertensiuni în afecțiuni unilaterale renale, care se normalizează după nefrectomie. Diagnosticul hipertensiunii în pielonefrita cronică este condiționat, în primul rînd, de diagnosticul corect al acesteia din urmă, care, uneori, este realmente dificil. Nici biopsia renală nu aduce multe elemente de certitudine în unele cazuri.

Hipertensiunea arterială din alte afecțiuni renale. Hipertensiunea arterială poate fi întîlnită și în alte afecțiuni cu răsunset renal.

— *Hipertensiunea din nefropatia diabetică.* Mecanismul acesteia este enigmatic. Contextul clinic și predominanța sindromului urinar dau, uneori, indicații asupra diagnosticului. Surprinderea la biopsia renală a leziunilor mezangiale și a microangiopatiei anevrismale confirmă diagnosticul.

— *Hipertensiunea din nefropatia lupică* este similară cu cea din glomerulonefrita cronică. Contextul clinic, polimorfismul lezional, sexul feminin, celulele lupice prezente, biopsia renală permit diagnosticul relativ ușor.

— *Hipertensiunea din periarterita nodoasă* pare a fi secundară leziunilor de arteriolită renală. Polimorfismul lezional clinic, febra,

V.S.H. accelerată, neutrofilia, biopsia cutaneomusculară cu evidențierea leziunilor de periarterită, stabilesc diagnosticul.

— *Hipertensiunea din rinichiul polichistic*. Vîrsta, nefromegalia bilaterală, sindromul urinar, urografia precizează diagnosticul.

HIPERTENSIUNEA DIN COARCTAȚIA DE AORTĂ

Este o hipertensiune regională, interesînd sistemul carotidelor și subclaviilor. Apare în tipul adult de coarctăție; cel mai probabil, la originea sa se află un factor mecanic, și anume stenoza istmului. S-a emis și ipoteza că hipertensiunea ar fi produsă prin ischemie renală de tip Goldblatt, mai ales în cazurile cînd se găsește un regim tensional crescut și în circulația din jumătatea inferioară a corpului. Diagnosticul clinic se bazează pe prezența unui suflu sistolic parasternal stîng, de obicei rugos, cu propagare posterioară intrascapulovertebral, clangor, clacment protosistolic aortic, circulație colaterală arterială superioară, pulsații în spațiile intercostale al II-lea, al III-lea, al IV-lea, uneori anizosfigmie între membrele superioare atunci cînd stenoza este presubclaviculară. Tensiunea arterială este de obicei crescută la membrele superioare și scăzută la cele inferioare. De asemenea, indicele oscilometric și sfigmograma arată asincronism de pulsilitate radiofemural. Examenul radiologic evidențiază elongația butonului aortic (prin dilatarea arterei subclaviculare stîngi), dilatație pre- și poststenotică a aortei, prezența eroziunilor costale (Rössler). Nici unul dintre semnele radiologice clasice nu este însă caracteristic. Angiocardiografia este metoda certă de diagnostic.

HIPERTENSIUNEA SISTOLICĂ

Cazul obișnuit este acela al aterosclerozei sistemice, care, prin diminuarea funcției de rezervor elastic al vaselor mari, duce la creșterea valorilor sistolice ale tensiunii arteriale. Diagnosticul este sugerat de context și vîrstă, dar formele mixte de hipertensiune esențială visceralizată sînt cele mai frecvente și, ca atare, uneori dificil de interpretat pentru cazul dat. Menținerea tensiunilor diastolice la valori constant normale este un argument clinic important, ca și prezența valorilor sistolice pînă sau în jur de 200 mm Hg. Lipsa modificărilor importante ale fundului de ochi sugerează, de asemenea, hipertensiunea sistolică. Cazuri de hiper-

tensiune sistolică se întâlnesc și în blocul atrioventricular cu bradicardie, prin creșterea volumului-bătăie, în hipertiroidie, în sindromul hiperkinetic, în insuficiența aortică.

PLANUL DE INVESTIGARE A UNUI HIPERTENSIV

Elementele de diagnostic arătate mai înainte vor permite o investigare corespunzătoare a bolnavilor, în scopul stabilirii tipului etiologic de hipertensiune. Dat fiind mecanismele etiologice și patogenice diferite, este evident că prognosticul, terapeutila și complicațiile vor fi diferite. Elucidarea tipului de hipertensiune, deși presupune uneori investigații laborioase și costisitoare în unități specializate, are o importanță mai ales practică, de care depinde în bună măsură viitorul bolnavului.

Anamneza și antecedentele familiale vor fi importante în stabilirea diagnosticului de hipertensiune arterială esențială. *Vîrsta și sexul* vor fi orientative pentru o hipertensiune renovasculară, fiind totodată elemente de diagnostic diferențial față de o hipertensiune esențială. *Durata și modul de instalare a hipertensiunii* sînt elemente clinice pentru stabilirea etiologiei. *Valoarea cifrelor tensiionale* are de asemenea o mare importanță atît în ce privește mecanismul patogenic, cît și complicațiile potențiale și prognosticul. Semnele clinice de visceralizare, care permit și stabilirea stadiului de hipertensiune, orientează diagnosticul și tratamentul. *Modificările fundului de ochi*, mai ales de gradele III și IV, au o evidentă valoare diagnostică și prognostică. *Examenul radiologic al cordului și electrocardiografia* sînt importante în descoperirea afectării cardiace. *Examenul de urină, urocultura, proteinuria și probele funcționale renale*, în primul rînd *clearance-ul* la creatinină, vor permite recunoașterea stadiului III de evoluție a hipertensiunii esențiale, diagnosticul în forma malignă a bolii, diagnosticul diverselor tipuri de hipertensiune din afecțiunile renale parenchimatose. *Ionograma* cu hipopotasemie, kaliurie peste 30 mEq/24 de ore și, uneori, hipernatremie, *dozarea bicarbonaților plasmatici* vor putea sugera hiperaldosteronismul. *Urografia cu secvență rapidă* este utilă pentru sugerarea hipertensiunii renovasculare, pentru diagnosticul unei pielonefrite.

Considerăm investigațiile trecute în revistă mai sus ca fiind absolut necesare în toate cazurile de hipertensiune, pentru orientarea diagnosticului. Ele pot fi efectuate într-un serviciu spitalicesc obișnuit sau într-o policlinică bine utilată.

Pentru confirmarea diagnosticului de hipertensiune esențială au fost propuse teste specifice — unele privind evidențierea reactivității vasculare exagerate, altele, anomalii ale metabolismului catecolaminelor. Un astfel de test este *testul secreției aparente de norepinefrină*, care se efectuează în modul următor: se administrează 40 μg de D, L, βH^3 norepinefrină intravenos și se urmărește activitatea radioactivă a normetanefrinei eliminate în urina din 24 de ore. Se divide radioactivitatea administrată prin cea eliminată în urină. În hipertensiunea arterială esențială, valorile sînt totdeauna mici, comparativ cu normalii și hipertensivii renali. În feocromocitom, valorile sînt foarte crescute (19).

Un alt test propus de Gitlow și colab. (22) este *testul de reținere a norepinefrinei radiomarcate cu tritiiu*. Se administrează intravenos 8 μg $\text{H}_3\text{-NE}$ (200 μCi) și se urmărește radioactivitatea urinei colectate în 24 de ore. Bolnavii cu hipertensiune esențială elimină mai mult de 65% din radioactivitatea administrată; normalii și hipertensivii cu afecțiuni parenchimotoase renale și cu hipertensiune renovasculară elimină mai puțin de 65%.

Un al treilea test specific pentru hipertensiunea arterială esențială este cel descris de Mendlowitz și colab. (23), privind *reactivitatea vasculară digitală*. În esență, testul utilizează răspunsul în termeni care ilustrează travaliul de vasoconstricție depus de o arteră digitală la administrarea norepinefrinei. Se pleacă de la vasodilația obținută prin căldură și ganglioblocante, se calculează fluxul sanguin digital printr-o metodă calorimetrică, se măsoară răspunsul tensional digital, se extrapolează datele la un model teoretic de arteră digitală și se calculează travaliul de vasoconstricție. Prin acest test s-a demonstrat că hipertensivii esențiali au o reactivitate vasculară digitală net crescută față de normotensivi. Aceste fapte au fost confirmate și de noi (24) (fig. 29). S-a arătat că hipertensivii renali au o reactivitate vasculară normală, similară cu aceea a normotensivilor. Relativ laborios, testul are însă o certă valoare de diagnostic pozitiv în hipertensiunea esențială, făcînd posibilă totodată diferențierea față de alte tipuri de hipertensiune.

Testele mai vechi, de tipul testului presor la rece, al testului apneei, răspunsului presor la administrare de norepinefrină sau alte amine vasopresoare, au numai un interes istoric, ele fiind nespecifice pentru hipertensiunea arterială esențială (25).

Dozarea activității reninice plasmatice la hipertensivii esențiali tinde să devină un examen de rutină, întrucît permite diferențierea formelor cu hiporeninemie, care s-ar părea că au un tratament deosebit, dacă nu și un prognostic diferit. Dozarea activității reninice plasmatice, însoțită de dozarea aldosteronului este mijlocul de

diagnostic al hiperaldosteronismului. În hiperaldosteronismul primar, se va găsi o activitate reninică foarte scăzută sau suprimată, paralel cu valori net crescute ale aldosteronemiei și aldosteronuriei. Flebografia de venă suprarenală și scintigrafia cu I^{131} -colesterol vor localiza adenomul. Un caz particular îl reprezintă hiperaldosteronismul idiopatic sau pseudoprimar, în care valorile activității reninice plasmatice, deși scăzute, pot fi ridicate prin solicitarea cu depleție sodică și ortostatism, cifrele aldosteronuriei fiind mai puțin crescute. Investigațiile de localizare sînt neconcludente. În general, trăsăturile biochimice sînt mai puțin accentuate. Unii autori au asigurat, pe model computerizat prin analiză cuadratică, datele biochimice în hiperaldosteronism și reușesc să obțină astfel un diagnostic diferențial sigur între hiperaldosteronismul cu adenom și cel cu hiperplazie (26).

Sindromul Biglieri, în care există un deficit de 17- α -hidroxilază, va fi sugerat de datele clinice — fete tinere, amenoreice, cu caractere sexuale secundare nedevelopate —, de alcaloza cu hipokaliemie, de cifrele scăzute ale aldosteronuriei, cu absența eliminărilor 17-OH- și 17-cetosteroizilor. Răspunsul prompt la dexametazonă întărește diagnosticul. O aldosteronurie diminuată găsim și în sindromul deficienței de 11- β -hidroxilază, în care contextul clinic (fete tinere cu pseudohermafroditism și băieți cu pubertate precoce), asociat cu răspunsul la dexametazonă precizează diagnosticul.

Boala Cushing va fi diagnosticată pe baza elementelor clinice: obezitate cu dispoziție tronculară, facies „în lună plină“, hirsutism, glicozurie, amenoree, vergeturi rozate, creșterea eliminărilor de 17-OH și 17-cetosteroizi. Explorarea chirurgicală a suprarenalelor va fi un gest terapeutic și diagnostic în același timp.

Sindromul de hipersecreție de ACTH ectopic se diagnostichează în context clinic (tumoare malignă, cel mai des pulmonară), hipertensiune arterială cu aldosteronemie scăzută sau normală, hipopotasemie, alcaloză hipocloremică, uneori hiponatriemie, virilism, absența eliminărilor de 17-OH și 17-cetosteroizi, activitate reninică plasmatică normală.

În suspiciunea feocromocitomului intervin elementele clinice (accese de hipertensiune, palpitații, transpirații, poliurie, nervozitate). Diagnosticul se confirmă prin dozarea metanefrinelor urinare în 24 de ore sau a eliminării de acid vanilil-mandelic. Retropneumoperitoneul, urografia cu tomografie, flebografie suprarenală vor localiza, în unele cazuri, formațiunea tumorală.

Hipertensiunea renovasculară va fi confirmată prin existența stenozei de arteră renală sau a unei ramuri, cu creșterea mai mult

de 1,5 ori a activității reninei plasmatice în vena renală respectivă, cu aldosteronurie crescută.

Hipertensiunea secundară din glomerulonefrite va fi elucidată în urma examenului clinic, a sindromului urinar, a alterării *clearance*-ului glomerular. În cazuri speciale, va fi necesară biopsia renală.

Hipertensiunea asociată pielonefritei cronice va fi confirmată atât prin testele bacteriologice urinare, cât și prin urografie și probe funcționale renale, în mod excepțional este necesară biopsia renală.

Hipertensiunea ce însoțește leziunile renale din lupus, periarterita nodoasă, diabet va fi recunoscută după contextul clinic și probele de diagnostic, caracteristice afecțiunilor respective; eventual, prin biopsie renală.

În evaluarea prognosticului unei hipertensiuni trebuie luat în considerație factorul de risc pe care-l reprezintă aceasta în dezvoltarea aterosclerozei coronariene, cerebrale și a ocluziei periferice. De aceea, investigația unui hipertensiv trebuie completată cu cercetarea lipemiei, colesterolemiei, acizilor grași liberi, trigliceridelor, raportului β -/ α -lipoproteine, pentru a surprinde asocierea eventuală și a celorlalți factori de risc.

Riscul pe care îl reprezintă hipertensiunea este în funcție de severitatea bolii; de aceea, ca o concluzie a diagnosticului unei hipertensiuni esențiale trebuie să apară și gradul de severitate. Din acest punct de vedere, evantaiul clinic este foarte larg și cu evidente repercusiuni asupra prognosticului și atitudinii terapeutice.

Dintre criteriile de apreciere a gravității unei hipertensiuni, primul care va fi luat în considerație este *valoarea cifrelor tensionale*. Se știe că acestea variază în limite foarte largi și este important să obținem date reprezentative pentru cazul respectiv. S-a văzut că atunci când s-au făcut monitorizări ale cifrelor tensionale pe un interval de 24 de ore, variațiile au fost în unele cazuri de la 150/70 la 240/150 mm Hg sau de la 110/90 la 220/165 mm Hg pentru același bolnav. Aceste variații sînt condiționate de stări emoționale circumstanțiale, probabil prin intermediul sistemului nervos simpatic. Se știe că în timpul somnului se înregistrează cele mai scăzute valori tensionale din cursul unei perioade de 24 de ore.

Este binecunoscut de multă vreme faptul că contextul reactiv emoțional al bolnavului, indus de însuși actul consultului medical, poate determina creșteri tensionale („*office hypertension*“).

De aici rezultă că diagnosticul de hipertensiune arterială trebuie să fie, în multe cazuri, concluzia unor repetate examinări, cu măsurări repetate ale valorilor tensionale. Numai procedînd astfel este posibilă aprecierea hipertensiunii din punctul de vedere al severității bolii.

În funcție de criteriile amintite, vor putea fi deosebite o serie de grade de severitate a hipertensiunii arteriale.

Hipertensiunea labilă. Denumirea de labilă, deși tradițională, nu este cea mai fericită, întrucît majoritatea hipertensiunilor au un grad de labilitate. Există astăzi tendința de a substitui termenul de labil cu acela de hipertensiune la limită. Aceasta este definită ca o hipertensiune cu valori medii între 150/90 și 160/100 mm Hg, cu valori tensionale ocazional normale și fără semne de visceralizare. O notă caracteristică o reprezintă faptul că se constată un debit cardiac crescut, mai ales la tineri.

Prevalența acestei forme de hipertensiune este mai mare la grupele mai vîrstnice, putînd ajunge la 30—40% pentru cei trecuți de 60 de ani. Este mai frecventă la bărbați sub 50 de ani și la femei peste 50. Acești bolnavi dezvoltă ulterior de trei ori mai frecvent hipertensiuni importante comparativ cu normotensivii. În același timp, aproximativ 25% dintre acești bolnavi devin, cu timpul, normotensivi.

Din punct de vedere prognostic, bolnavii cu hipertensiune labilă prezintă un risc semnificativ crescut în ceea ce privește morbiditatea cardiovasculară, dar nu cu mult mai mare decît normotensivii. Nu se știe încă dacă tratamentul acestor cazuri influențează incidența morbidității cardiovasculare. Este dubitabil dacă există sau nu vreo indicație terapeutică la acești bolnavi. Cea mai bună atitudine este urmărirea lor pentru perioade de 6 luni pînă la 1 an, fără nici o intervenție terapeutică. Este de dorit ca în această perioadă să se efectueze măsurători tensionale la domiciliul bolnavului, eventual de două ori pe zi — dimineața și seara —, timp de două săptămîni. Dacă după 1 an valorile tensionale revin la normal sau rămîn în limitele amintite, bolnavul va fi revăzut după un alt an. Dacă, dimpotrivă, ele ajung la valori înalte, se va începe tratamentul înaintea coafectării vasculare.

Hipertensiunea benignă. Este vorba de hipertensiune benignă cînd presiunea diastolică este constant crescută, între 90 și 104 mm Hg la citiri repetate, fără reveniri la normal ca în cazul precedent. Bolnavii vor prezenta complicații într-un procent mult mai mic decît cei cu valori tensionale mai înalte. Complicațiile mai frecvent întîlnite în acest grup sînt cele de tip aterosclerotic, inclusiv

infarctul miocardic și moartea subită. Din datele existente până acum nu se poate însă afirma că tratamentul hipotensiv ar reduce semnificativ complicațiile de acest gen. De aceea, indicația terapeutică rămîne relativă și în decizia medicului trebuie să intervină și eventuala existență a unor factori de risc asociați, ca : hiperlipemia, hipercolesterolemia, vîrsta, sexul. Este cunoscut faptul că sînt mai expuși la complicații cardiovasculare bolnavii care prezintă hipertensiune asociată cu alți factori de risc, de obicei bărbați în jurul vîrstei de 40 de ani, cu semne de visceralizare a bolii în momentul diagnosticului.

Hipertensiunea moderată. Acest tip de hipertensiune se referă la acele cazuri, care, la măsurători repetate, prezintă constant valoarea diastolică între 115 și 104 mm Hg sau la care, de la început, se constată semne evidente de visceralizare la examenul fundului de ochi, pe electrocardiogramă sau semne de hipertrofie ventriculară stîngă. Acești bolnavi sînt expuși sigur unui mare risc de complicații cardiovasculare și, de aceea, trebuie neapărat supuși unui tratament hipotensiv.

Hipertensiunea severă. Se întîlnește la bolnavi cu valori diastolice între 115 și 129 mm Hg. La acești bolnavi există un risc înalt de a dezvolta complicații majore într-o perioadă de timp foarte scurtă : hemoragii, exsudate, edem papilar, insuficiență cardiacă, retenție azotată, accidente vasculare cerebrale. În aceste situații, o singură măsurătoare a tensiunii arteriale este suficientă pentru a decide asupra eficienței tratamentului și aplicării lui intensive. Cazurile cu valori diastolice peste 130 mm Hg este bine să fie internate în spital — constituind o urgență medicală — și supuse unui tratament medicamentos eficient, pentru reducerea sau normalizarea cît mai rapidă a valorilor tensionale.

BIBLIOGRAFIE

1. Mendlowitz, M. — A Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Hypertension, *Geriatrics*, 27:105, 1972.
2. Conn, J. W., Cohen, E. L., Rovner, D. R. — Suppression of Plasma Renin Activity in Primary Aldosteronism, *J. Amer. med. Ass.*, 190:213, 1964.
3. Kaplan, N. M. — Hypokaliemia in the Hypertensive Patient with Observations on the Incidence of Primary Aldosteronism, *Ann. intern. med.*, 66:1 079, 1967.
4. Biglieri, E. G., Schamberlan, M. — Management of Primary Aldosteronism. In : „Hypertension : Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyser, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.

5. Melby, J. C., Dale, S. L., Willson, T. E. — 10-Hydroxy-deoxycorticosterone in Human Hypertension, *Circulat. Res.*, 28—29 (suppl. II): 143, 1971.
6. Sutherland, D. J. A., Ruse, J. L., Laidlaw, J. C. — Hypertension Increased Aldosterone Secretion and Low Plasma Renin Activity Relieved by Dexametasone, *Canad. med. Ass. J.*, 95:1109, 1966.
7. Biglieri, E. S. — Adrenal Enzymatic Defects and Hypertension. In: „Hypertension, Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, S., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
8. Eberlein, W. R., Bongiovanni, A. M. — Plasma and Urinary Corticosteroids in Hypertensive Form of Congenital Adrenal Hyperplasia, *J. biol. Chem.*, 223:85, 1956.
9. Ross, E., Marshall-Jones, P., Friedman, M. — Cushing's Syndrome: Diagnostic Criteria, *Qart. J. Med.*, 35:149, 1966.
10. Dustan, H. P., Page, I. H., Poutasse, E. F., Wilson, L. L. — An Evaluation of Treatment of Hypertension Associated with Occlusive Renal Arterial Disease, *Circulation*, 27:1018, 1963.
11. McCormack, L. J. — Renal Histologic Observations in Occlusive Disease of The Renal Artery. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
12. Bookstein, J. J., Abrams, H. L., Buenger, R. E., Lecky, J., Franklin, S. S., Reiss, M. D., Bleifer, K. H., Klatte, E. C., Varady, P. D., Maxwell, N. H. — Cooperative Study of Renovascular Hypertension: Radiologic Aspects of Renovascular Hypertension. Part. II: Unilateral Renovascular Disease. The Role of Urography, *J. Amer. med. Ass.*, 220:1225, 1972.
13. Michelakis, A. M., Foster, J. H., Liddle, G. W., Rhamy, R. K., Kuchel, O., Gordon, R. D. — Measurement of Renin in Both Renal Veins and its Use in Diagnosis of Renovascular Hypertension. *Arch. intern. Med.*, 120:444, 1967.
14. Kaplan, N. M., Silah, J. G. — The Effect of Angiotensin on the Blood Pressure in Humans with Hypertensive Disease, *J. clin. Invest.*, 43:659, 1964.
15. Genest, J. — The Value of the Angiotensin Infusion Test in the Diagnosis of True Renovascular Hypertension, *Amer. Heart. J.*, 76:443, 1968.
16. Dustan, H. P. — Medical Versus Surgical Treatment of Renovascular Hypertension. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
17. Ledingham, J. M. — Blood Pressure Regulation in Renal Failure, *J. roy. Coll. Physicians*, 5:103, 1971.
18. Wolf, R. L., Mendlowitz, M., Roboz, J., Naftchi, E., Gitlow, S. E. — Urinary Normetanephine and Metanephine Excretion, Separately assayed in Normotensive Hypertensive and Pheocromocytoma Patients, *J. clin. Invest.*, 45:1088, 1966.
19. Wolf, R. L. — Pheocromocytoma: Incidence, Pathophysiology, and Diagnosis: In: „Hypertension Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
20. Muirhead, E. E., Leach, B. E., Byers, L. W., Brooks, B., Pitcock J. A. — Antihypertensive Function of the Renal Medulla. In: „Hypertension Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.

21. Kim, K. E., Onesti, G., Neff, M. S., Greco, J. A., Slifkin, R. F., Swartz, C. — Hemodynamic Alterations in Hypertension of Chronic End-stage Renal Disease. In : „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
22. Gitlow, S. E., Mendlowitz, M., Bertani, L. M., Wilk, E. K. — Tritium Excretion of Normotensive and Hypertensive Subjects after Administration of Tritiated Norepinephrine, *J. Lab. clin. Med.*, 73:129, 1969.
23. Mendlowitz, M., Torosdag, A., Sharney, L. — The Force and Work of Digital Arteriolar Vasconstriction in Hypertension, *J. appl. Physiol.*, 13:247, 1959.
24. Moldovan, T., Idu, S. M., Anastasiu, R., Mihai, N. — Muscle and Red Cell Electrolytes in Essential Hypertension: Correlation with Digital Vascular Reactivity. The Effects of Hydrochlorothiazide, *Z. Kardiol.*, 61:357, 1972.
25. Greene, M. A., Boltax, A. J., Lustig, S. A., Rogow, E. — Circulatory Dynamics During the Cold Pressor Test, *Amer. J. Cardiol.*, 16:54, 1965.
26. Aitchison, J., Brown, J. J., Ferriss, J. B., Fraser, R., Ray, A. W., Lever, A. F., Neville, A. M., Symington, T., Robertson, J.I.S. — Quadris Analysis in the Preoperative Distinction between Patients with and without Adrenocortical Tumors in Hypertension with Aldosterone Excess and Low Plasma Renin.

ISTORIA NATURALĂ ȘI PROGNOSTICUL

Evoluția hipertensiunii arteriale netratate a fost puțin studiată. Există numai câteva studii prospective privind evoluția unei populații hipertensive înaintea introducerii hipotensoarelor. Unul dintre cele mai importante este acela al lui Smirk, efectuat în perioada 1944—1949 (1). Pentru bolnavii cu retinopatie avansată de gradele III—IV, prognosticul este sumbru; pentru cei cu retinopatie de gradul IV, timpul mediu de supraviețuire este între 8 și 12 luni; sub 10% din ei rămân în viață după 2 ani. Dintre bolnavii cu retinopatie de gradul III, după 2 ani mai trăiesc în jur de 40%. La valori similare ale cifrelor tensionale, prognosticul este mai grav la cei cu leziunile retiniene amintite, decât la cei cu leziuni retiniene mai puțin importante sau fără. În general însă, bolnavii cu leziunile retiniene cele mai avansate prezintă și cifrele tensionale cele mai înalte (tabelele XII, XV, XVI).

O problemă controversată a fost aceea a evoluției și prognosticului cazurilor cu hipertensiune arterială moderată, care, din ferire, reprezintă de fapt majoritatea bolnavilor. Smirk a studiat 198 de hipertensivi netratați cu retinopatie de gradul I, la care mortalitatea după 5 ani a fost de 33%. El a grupat bolnavii după factorii cunoscuți că influențează mortalitatea hipertensivilor netratați, și anume: sex, vîrstă, nivelul tensiunii arteriale și numărul complicațiilor survenite sau existente în momentul cînd au fost luați în studiu. În funcție de sex, a observat o mortalitate mai mare prin cauze provocate sau favorizate de hipertensiune la bărbați comparativ cu femeile. În funcție de vîrstă, mortalitatea crește progresiv de la decada a 5-a la a 7-a. În funcție de nivelul tensional, pentru presiuni diastolice bazale sub 90 mm Hg mortalitatea la 5 ani este de 23%, iar pentru presiuni diastolice bazale peste 110 mm Hg se ridică la 52%.

Tabelul XV

**Mortalitatea la bolnavii cu hipertensiune malignă
(după Moyer și Kim)**

Autorii	Procentul de mortalitate	
	1 an	5 ani
<i>Bolnavi netratați</i>		
Keith, Wagener și Barker, 1939	79	99
Kincaid-Smith, Mc Michael, Murphy, 1958	90	99
Björk și colab., 1960	80	99
<i>Bolnavi tratați</i>		
Dustan și colab., 1958	30	67
Harrington, Kincaid-Smith, Mc Michael, 1958	50	78
Björk și colab., 1960	24	50
Mohler și Freis, 1960	—	78
Farmer, Gifford, Hines, 1963	35	71

Tabelul XVI

**Cauze de deces la hipertensivi
(după Moyer și Kim)**

Cauza decesului	Netratați (1950-1958)	Tratați (1950-1958)	Tratați (1959-1964)
Boală coronariană și moarte cardiacă subită	17,1	19,2	42,0
Accident vascular cerebral	39,6	33,1	22,5
Insuficiență cardiacă congenitală	23,2	12,7	6,1
Uremie	12,2	20,5	9,5
Altele	7,9	14,6	19,9

În funcție de numărul complicațiilor, în cazul existenței unei singure complicații mortalitatea înregistrată a fost de 23%, iar când sînt asociate trei complicații, procentul crește la 71. Asocierea diversilor factori în grade variabile conduce la o creștere progresivă a cifrelor mortalității. Dacă la femeile cu presiune diastolică bazală sub 90 mm Hg, fără complicații și cu vîrstă între 40 și 49 de ani, mortalitatea la 5 ani este de 0%, pentru cei la care se asociază majoritatea factorilor urmăriți la gradul maxim (vîrstă peste 60 de ani, bărbați, tensiune diastolică peste 110 mm Hg, asocierea a 3 sau mai multe complicații) mortalitatea este de 100%.

O lucrare relativ recentă a unui grup de la „Veterans Administration” (2, 3) demonstrează că numărul complicațiilor în timp de 5 ani, la o populație hipertensivă cuprinzând 523 de bărbați, crește progresiv cu valorile tensionale. Prin complicații se înțelege apariția unor modificări retiniene severe, a insuficienței cardiace, accidentelor vasculare cerebrale, a bolii coronariene. Dacă la valori diastolice cuprinse între 90 și 104 mm Hg, procentul complicațiilor este de 28,9, după o perioadă medie de urmărire de 3,3 ani, la valori între 115 și 129 mm Hg, procentul complicațiilor se ridică la 38 după 1 1/2—2 ani. Procentul probabil de complicații extrapolat la 5 ani este de 55. Complicațiile cele mai frecvente au fost accidentele vasculare cerebrale. Cu cât vârsta bolnavilor este mai înaintată, cu atât frecvența complicațiilor este mai mare. De asemenea, incidența acestora a fost mai mare la bolnavii cu semne clinice, electrocardiografice sau radiologice de afectare cardiacă.

Pe un număr de 31 de hipertensivi netratați (4), cu valori diastolice peste 110 mmHg, procentul complicațiilor a fost de 67 la bărbați și de 42 la femei, în timp de 8 ani. La 42 de hipertensivi cu tensiune moderată, fără complicații la luarea în studiu, procentul complicațiilor a fost de 45 (5). Într-un studiu prospectiv pe o perioadă de 20 de ani, Perera (6) arată că vârsta medie de deces a hipertensivilor este de 44 de ani în grupul celor cu hipertensiune persistentă și de 56 de ani în grupul cu hipertensiune labilă.

În funcție de gradul retinopatiei, s-a menționat că și cauzele de deces al hipertensivilor variază. Astfel pentru gradul I de retinopatie, moartea se datorește mai ales complicațiilor cerebrale și coronariene. În aceste cazuri de hipertensiune benignă, ea ar fi determinată de ateroscleroză și tromboză. Pentru hipertensivii cu retinopatie de gradele II și III, majoritatea deceselor se produc prin insuficiență cardiacă. Bolnavii cu retinopatie de gradul IV și hipertensiune malignă mor, mai ales, prin insuficiență renală. La aceștia insuficiența cardiacă și accidentele vasculare cerebrale constituie mai rar cauza morții, dar jumătate din accidentele vasculare cerebrale sînt produse prin hemoragie (tabelele XV și XVI) (fig. 42).

S-a arătat că în hipertensiunea labilă cauzele de deces mai frecvente sînt complicațiile cardiace. Boala coronariană are o incidență crescută la acest grup de bolnavi (68%). În hipertensiunea stabilă, cauza mai frecventă de deces ar fi insuficiența renală (fig. 43).

În funcție de vîrstă, la grupele mai tinere și la femei, decesul se produce mai des prin insuficiență renală; la vîrste mai înaintate predomină morțile de cauză cardiacă. Infarctul miocardic este mai frecvent la bărbați și hemoragia cerebrală este mai frecventă la

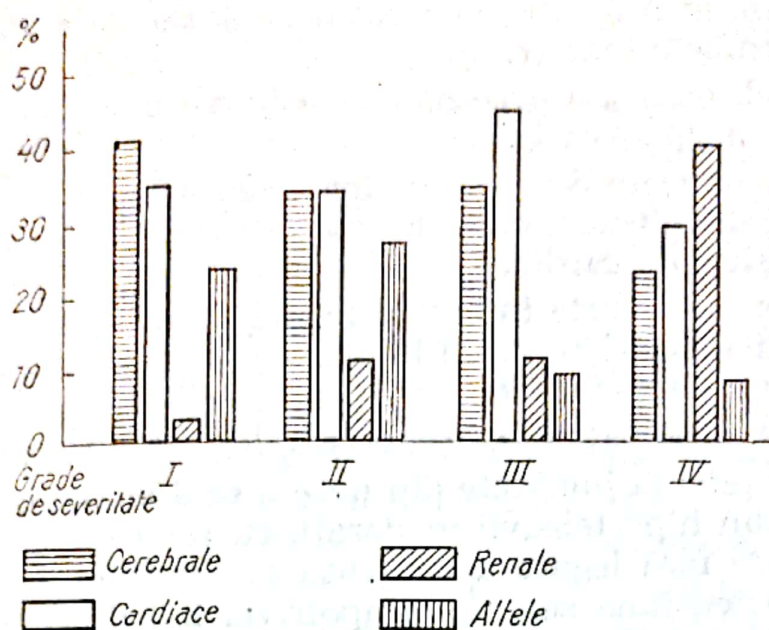


Fig. 42. — Cauze de deces în funcție de severitatea bolii (după Beem).

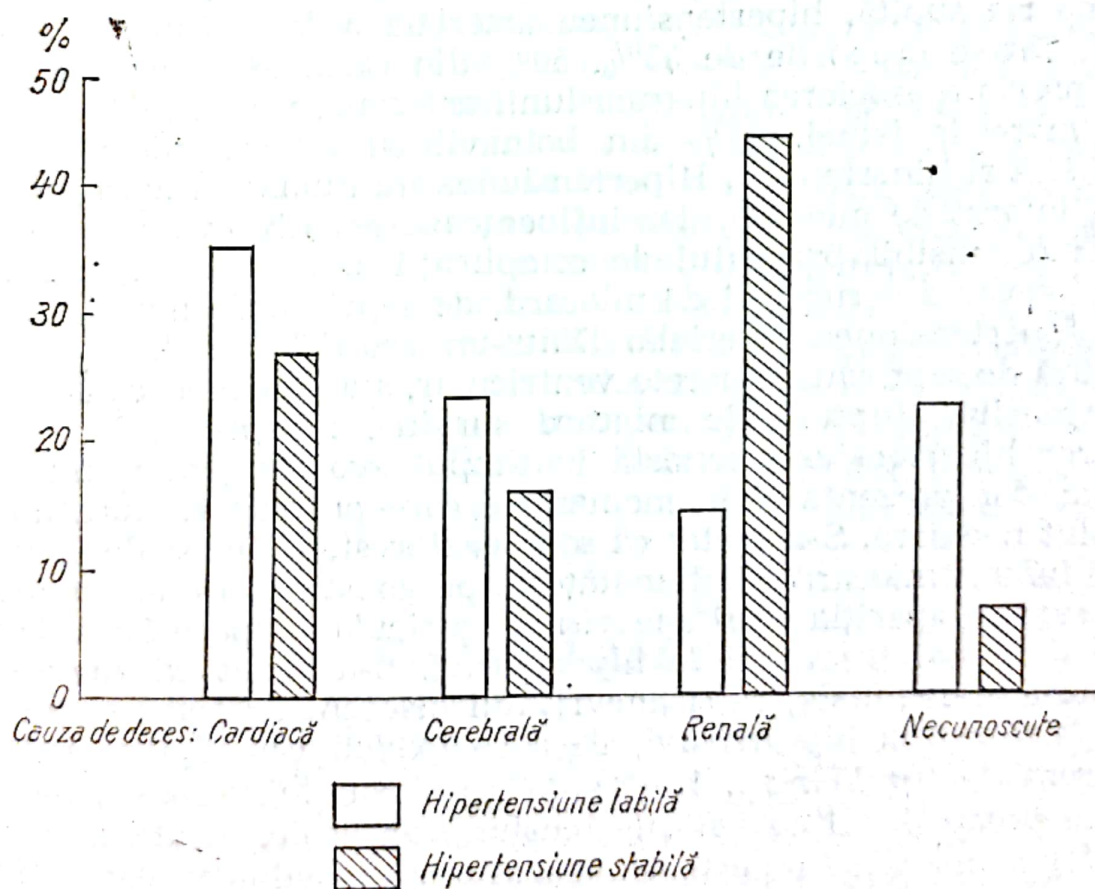


Fig. 43. — Interrelația dintre cauzele de deces și comportamentul valorilor tensionale (după Beem).

femei. Decesele prin insuficiență cardiacă și renală survin cu aceeași frecvență la ambele sexe (7, 8).

În general, etiologia deceselor la bolnavii cu hipertensiune arterială se poate grupa astfel :

1. Decese cauzate de regimul tensional crescut în circulația sistemică, cum sînt insuficiența renală provocată de arterioscleroza renală și insuficiența cardiacă.

2. Decese prin cauze indirecte legate de prezența hipertensiunii arteriale, cum sînt infarctul de miocard și accidentul vascular cerebral, secundare aterosclerozei.

3. Decese prin cauze aparent fără legătură cu hipertensiunea.

O treime pînă la jumătate din decese se datorează aterosclerozei. Două treimi din hipertensivii moderați, cu fund de ochi de gradul I, mor prin cauze fără legătură aparentă cu hipertensiunea. În grupul celor cu hipertensiune severă, dimpotrivă, 2/3 din decese sînt provocate direct de prezența regimului tensional crescut în circulația sistemică (9).

Într-o comunicare recentă (10), axată pe studiul a 24 de cazuri cu moarte subită, hipertensiunea arterială a fost găsită în antecedente într-o proporție de 55%. 50% din cazurile cu angină pectorală prezintă asocierea hipertensiunii arteriale, procentul fiind chiar mai mare la femei. 60% din bolnavii cu infarct miocardic acut letal sînt și hipertensivi. Hipertensiunea nu numai că mărește riscul unui infarct de miocard, dar influențează negativ evoluția acestuia, crescînd sensibil procentul de complicații și letalitatea. Cauza cea mai frecventă a rupturii de miocard, de sept sau de mușchi papilar este hipertensiunea arterială. Dintr-un grup de 42 de bolnavi cu ruptură de sept sau de perete ventricular, s-a constatat că 80% erau hipertensivi. Ruptura de miocard survine, în special, la bolnavii a căror hipertensiune persistă în timpul evoluției infarctului miocardic, dar prezența ei în momentele care precedă ruptura nu este absolut necesară. S-a arătat că scăderea presiunii arteriale în timpul unui infarct miocardic îmbunătățește prognosticul. De asemenea, s-a observat că apariția unui anevrism ventricular după infarct de miocard este mai frecventă la hipertensivi. S-a văzut că anevrismele de aortă abdominală, ca și anevrismul disecant de aortă se întîlnesc mai frecvent la hipertensivi, dacă se exclud cele din cadrul unui sindrom de tip Marfan. Frecvența anevrismului disecant de aortă crește proporțional cu valorile tensiunii arteriale, incidența acestuia fiind mai mare în hipertensiunea severă și malignă. Tot la hipertensivi este mai frecventă și dilatația generalizată de aortă, așa-numita ectazie senilă.

Arterita ateromatoasă obliterantă a membrelor inferioare și tromboza bifurcației aortice (sindrom Leriche) sînt mai frecvente la hipertensivi.

Ca și în cazul infarctului miocardic, prezența hipertensiunii arteriale întunecă prognosticul și agravează evoluția în toate tipurile de accidente vasculare cerebrale.

Pe o serie de 170 de cazuri de hipertensiune benignă cu evoluție îndelungată, extrase dintr-un efectiv total de 1 203 hipertensivi, s-a observat că hipertensiunea de lungă durată este întotdeauna esențială. O evoluție de 20 de ani s-a remarcat la 14% din cazuri, de 30 de ani la 1,3% și de 40 de ani la 0,08% din cazuri. Pînă în jurul celui de-al 20-lea an de evoluție, hipertensiunea benignă omoară cel mai puțin; mai tîrziu însă, curba mortalității crește paralel cu generalizarea aterosclerozei obliterante.

Involuțiile tensionale tardive sînt rare și se datorează de obicei insuficienței coronariene sau accidentelor vasculare cerebrale. Localizarea coronariană pare a fi cea mai frecventă pentru obliterările arteriale, însă ramolismul cerebral omoară majoritatea hipertensivilor. În hipertensiunile de lungă durată, rinichiul nu intervine practic niciodată în determinismul morții (1)).

Un criteriu de prognostic avansat în ultimul timp este acela al valorii activității reninice plasmatice. Raportînd valoarea activității reninice plasmatice la frecvența complicațiilor cardiace și cerebrale, s-a găsit o incidență mai mare a acestora la bolnavii cu activitate reninică mare și normală față de cei cu activitate reninică mică (12). Cu toate că există și observații care nu confirmă acest punct de vedere (13, 14), autorii vorbesc de un relativ grad protector, pentru leziunile vasculare din cursul hipertensiunii, pe care l-ar putea avea o activitate reninică redusă. De altfel se știe că în doză mare renina are acțiune vasculotoxică. Pe această bază s-ar explica de ce unii hipertensivi cu hipertensiune benignă prezintă o evoluție îndelungată a bolii, cu o toleranță foarte bună, practic cu complicații minime, în timp ce alții au o evoluție grevată rapid de instalarea unor complicații majore.

BIBLIOGRAFIE

1. Smirk, F. H. — Natural History of Untreated Essential Hypertension. In : „Hypertension : Mechanism and Management“ (sub red. Onesti, S., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
2. * * * — Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. I. The Effect of Treatment on Morbidity and Mortality—results in Patients with Diastolic Blood Pressure Averaging 115 through 129 mmHg. J. Amer. med. Ass., 202 : 1 028, 1967.

3. *** — Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: II. Results in Patients with Diastolic Blood Pressure Averaging 90 through 114 mmHg, *J. Amer. med. Ass.*, 213:1143, 1970.
4. Hamilton, M., Thompson, E. N., Wisniewski, T. K. M. — The Role of Blood Pressure Control in Preventing Complications of Hypertension, *Lancet*, I:235, 1964.
5. Wolff, F. W., Lindeman, R. D. — Effects of Treatment on Hypertension; Results of a Controlled Study, *J. chron. Dis.*, 19:227, 1966.
6. Perera, G. A. — Relation of Blood Pressure Lability to Prognosis in Hypertensive Vascular Disease, *J. chron. Dis.*, 1:121, 1955.
7. Beem, J. R. — Cases of Death Due to Hypertension: The Effect of Therapy. In: „The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease“ (sub red. Moyer, J. H.), W. B. Saunders, Co., Philadelphia, 1959.
8. Palmer, R. S., Muench, H. — Course and Prognosis of Essential Hypertension; Follow-up of 453 Patients 10 Years after Original Series Was Closed, *J. Amer. med. Ass.*, 153:1, 1953.
9. Smith, D. E., Odel, H. M., Kernohan, J. W. — Cause of Death in Hypertension, *Amer. J. med.*, 9:516, 1950.
10. William, C. R. — The Hypertensive Diseases, *Amer. J. Med.*, 59:523, 1975.
11. Duboucher, S., Galley, P., Taleb, M. — L'hypertension artérielle au long cours et son retentissement cardioartériel. Etude clinique et statistique de 170 cas, *Arch. Mal. Coeur, Vaiss. Revue de l'athéroscl.*, Suppl. 1, 5:74, 1963.
12. Brunner, H., Laragh, J. H. — Heart Attack and Stroke in Essential Hypertension: The Renin Factor. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub. red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
13. Doyle, A. E., Jerome, G., Johnston, C. I., Louis, N. J. — Plasma Renin Levels and Vascular Complications in Hypertension, *Brit. med. J.*, 2:206, 1973.
14. Stroobandt, R., Fagard, R., Amery, A. K. — Are Patients with Essential Hypertension and Low Renin Protected Against Stroke and Heart Attack? *Amer. Heart. J.*, 86:781, 1973.

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE

MIJLOACE TERAPEUTICE

Tratamentul hipertensiunii arteriale vizează normalizarea valorilor tensionale sau reducerea lor, pentru prevenirea complicațiilor viscerale și prelungirea vieții bolnavului.

Cu excepția formelor curabile chirurgicale, hipertensiunea presupune în majoritatea cazurilor un tratament dietetic și medicamentos de lungă durată, fără pauză — „for life”. Din păcate, în stadiul actual, avem de-a face cu o boală nevindecabilă, numai tratabilă. Mijloacele terapeutice actuale au ca scop depleția sodică (dieta și medicația diuretică), inhibarea sistemului nervos simpatic și reducerea rezistenței periferice prin vasodilatație.

Depleția sodică. Se realizează prin regim hiposodat și diuretice. Valoarea terapeutică a restricției de sodiu a devenit evidentă după rezultatele bune obținute prin introducerea dietei de orez și fructe de către Kempner, în 1944. Autorul atribuie efectul dietei lipsei de proteine și unor acțiuni enzimatică ipotetice. Lucrări ulterioare ale lui Grollman și Harison au demonstrat, pe șobolani, efectul hipotensiv al reducerii drastice a aportului de sodiu și că dieta Kempner acționa prin același mecanism. Suplimentarea cu sodiu a dietei anihila efectul ei hipotensor.

O lucrare recentă (1) arată că după o dietă hiposodată, la hipertensivii esențiali, ca și la normotensivi, scade Na de schimb, fracțiunea nonplasmatică a sodiului și moderat natriemia și greutatea corporală. Nu se produc modificări ale hematocritului, ale volumului hematiilor și ale celui sanguin. Numai la hipertensivi cu valori inițial crescute ale Na de schimb, diminuarea acestuia duce și la scăderi corelate statistic ale tensiunii arteriale în ortostatism.

Regimul hiposodat singur normalizează valorile tensionale în 30—40% din cazuri, mai ales la bolnavi cu hipertensiune benignă sau moderată (2). Fiind vorba de un regim „pe viață”, este evident că dieta hiposodată este greu acceptată și menținută de bolnav. (Prin dietă hiposodată se înțelege un aport sub 3 g NaCl/zi — corespunzând unei valori ionice sub 30 mEq Na/zi —, incluzându-se și clorura de sodiu existentă în stare naturală în alimente.)

În ultimii 20 de ani, terapeutică modernă a realizat o serie de preparate diuretice și saluretice de mare eficacitate, administrabile oral, care reprezintă una dintre pietrele fundamentale ale tratamentului de astăzi al hipertensiunii arteriale. Acestea au permis, în același timp, o reducere a severității regimului hiposodat al bolnavului, pe care unii autori au renunțat chiar a-l mai prescrie. Totuși, întrucât și cele mai eficiente diuretice își pierd efectul hipotensor în prezența unui aport excesiv de sare, este de dorit ca alimentația sărată în exces să fie evitată (conserve cu sare, murături, adausul de sare la masă) (3).

Mecanismul hipertensiv al restricției de sare sau al depleției sodice medicamentoase rămîne încă una din marile necunoscute ale terapiei hipertensiunii. Este demonstrat că efectul hipotensiv este condiționat de producerea unei salureze, cel puțin în fazele inițiale ale tratamentului (4—5). Această salureză cu bilanț sodic negativ duce la reducerea sodiului de schimb și a volumului plasmatic. Aceasta ar putea explica scăderea promptă a valorilor tensionale prin reducerea debitului cardiac, fără influențarea rezistenței periferice. Cu toate acestea, nici în această fază scăderea tensională nu corelează și nu este proporțională cu reducerea volumului plasmatic sau a sodiului de schimb (6). Refacerea volumului plasmatic cu soluții nesodice (plasmaexpanderi) nu anihilează efectul hipotensiv (5, 7). Refacerea capitalului sodic prin administrarea intravenoasă a clorurii de sodiu anihilează însă scăderea tensională. Oarecum paradoxal, activitatea reninică plasmatică crește datorită hipovolemiei și depleției sodice, spre deosebire de valorile tensionale, care scad (8). Totuși, în unele cazuri de hipertensiune malignă sau severă, cu valori crescute ale reninei plasmatice și ale aldosteronului, medicația diuretică poate induce reducerea acestei valori.

Necunoscutul intervine însă într-o fază tardivă, cînd volumul plasmatic și valoarea sodiului de schimb se refac. Efectul hipotensor se menține însă, și acest lucru este valabil timp îndelungat, uneori ani. Mecanismul de scădere a tensiunii arteriale în această fază este reprezentat de reducerea rezistenței periferice. La întreruperea administrării diureticelor, cifrele tensionale cresc din nou la valoarea inițială sau aproape de aceasta. Pe de altă parte, medicația diuretică

și depleția sodică nu scad tensiunea arterială la normotensivi (fig. 44).

Nu s-a putut demonstra o acțiune vasotropă directă a diureticelor (9). De altfel, chiar teoretic este greu de acceptat o asemenea ipoteză, întrucât este vorba de o serie de substanțe cu structură chimică total diferită, care au în comun o singură proprietate — aceea de a induce salureza.

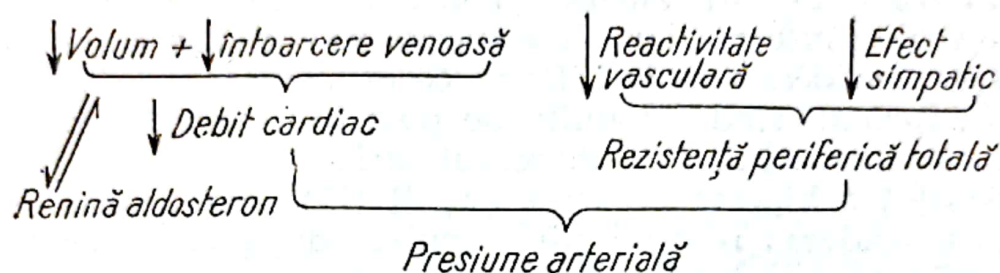


Fig. 44. — Mecanisme și interrelații posibile ale acțiunii diureticelor în hipertensiunea arterială (după Tarazi).

Nu este mai puțin adevărat că nu în toate cazurile de hipertensiune diureticele au un efect hipotensiv. Ele sînt inefficiente într-un număr de cazuri, din fericire redus.

Acest fapt determină pe unii să clasifice hipertensiunile în dependente de volumul sanguin și independente de acesta (10).

La bolnavii anefrici, menținuți în viață prin dializă, creșterea capitalului sodic al organismului conduce la apariția edemelor, fără modificarea valorilor tensionale — la bolnavii care nu au avut hipertensiune în cadrul nefropatiei cronice de care au suferit — și la creșterea valorilor tensionale, la cei ce au fost hipertensivi înainte de nefrectomie (11).

Este mult mai probabil că efectul depleției sodice este indirect, influențînd într-un anume fel reactivitatea vasului periferic. Astfel, s-a demonstrat că după administrarea de hidroclorotiazidă valoarea răspunsului presor la administrare de norepinefrină și angiotensină scade (12). Studiile privind reactivitatea vasculară digitală demonstrează scăderea acesteia după hidroclorotiazidă la hipertensivi (13, 14) (fig. 30). În mod paradoxal, reactivitatea vasculară digitală crește după hidroclorotiazidă la normotensivi (13). Același fapt de observație a fost consemnat după un regim desodat. Medicația diuretică ar putea influența și activitatea sistemului nervos simpatic, așa cum sugerează lucrările care demonstrează creșterea depozitelor de catecolamine, cu normalizarea turnoverului norepinefrinei radio-

marcate, după depleție sodică, la șobolani cu hipertensiune indusă de DOCA și sare sau cu stenoză de arteră renală (15).

O altă posibilitatea ar fi normalizarea gradientului de concentrație între sodiul extracelular și cel intracelular. Reducerea acestui gradient se însoțește de scăderea reactivității vasului (16). Totuși, în hipertensiune, nu s-au găsit anomalii evidente de repartiție a sodiului între sectoarele extra- și intracelular.

O altă posibilitatea este influențarea altor sisteme ionice prin modificări ale concentrației sodice locale. Se știe că concentrația de sodiu extracelular este factorul hotărâtor în menținerea unui echilibru osmotic intracelular. Hidratarea sau deshidratarea celulară se însoțesc, evident, de modificări corespunzătoare în concentrația ionică, în primul rând a ionului de potasiu. Creșterea concentrației de potasiu intracelular în mușchiul striat a fost semnalată ca o caracteristică a hipertensivilor esențiali (17) (vezi tabelul VIII). De asemenea, scăderea reactivității vasculare după hidroclorotiazidă la hipertensivi corelează cu scăderea concentrației de potasiu intracelular în mușchiul striat (14) (vezi fig. 28).

Locul diureticelor în tratamentul hipertensiunii arteriale este fundamental. Cu toate că scăderile valorilor tensionale sînt relativ moderate, în jur de 10%, pentru o serie de bolnavi cu creșteri mici

Tabelul XVII

Diuretice orale folosite în tratamentul hipertensiunii

Diureticul	Limitele aproximative ale posologiei orale (mg)	Număr de prize pe zi
<i>Tiazidice și preparate înrudite</i>		
Bendroflumetiazid (Naturetin)	5-15	× 1
Benzatiazid (Aquatag, Ex Na)	25-75	× 2
Clorotiazid (Diuril)	500	× 1-3
Hidroclorotiazid (Nefrix)	25-100	× 1-2
Butiazid (Ufrix)	5	× 2
Ciclotiazid (Anhydron)	2-4	× 1
Hidroflumetiazid (Saluron)	50-100	+ 1-2
Meticlotiazid (Enduron)	2,5-15	× 1
Politiazid (Renese)	1-8	× 1
<i>Altele</i>		
Clortalidon (Hygroton)	50-100	× 1
Chinetazon (Hydromox)	50-75	× 1-2
Acid etacrinic (Edecrin)	50	= 1-4
Furosemid (Furantral)	40	× 1-4
Spirolactonă (Aldacton)	25-100	× 1-4

sau moderate ale valorilor tensionale, cu minima pînă la 110 mm Hg, medicația diuretică este adesea suficientă pentru menținerea unui regim tensional normal sau aproape normal. Diureticele permit utilizarea în asociere a unor hipotensive majore care produc retenție sodică, cum ar fi reserpina sau hidralazina și, în același timp, administrarea acestora în doze mai mici, cu evitarea unor efecte secundare nedorite.

Principalele diuretice utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale sînt prezentate în tabelul XVII.

Și diureticele mercuriale au un efect hipotensiv demonstrat. Totuși, faptul că în general se administrează sub formă injectabilă, că nu pot fi utilizate decît intermitent, că sînt relativ contraindicate în prezența unei leziuni renale a făcut ca folosirea lor în hipertensiune să fie astăzi excepțională.

Diureticele tiazidice. Clorotiazida și derivatele sale (fig. 45) au o largă utilizare în tratamentul hipertensiunii arteriale. S-a demonstrat că ele reduc semnificativ cifrele tensionale la hipertensivi. Efectul terapiei cronice este susținut. Intoleranța este rară. Administrarea lor în hipertensiune se face zilnic. Efectul diverselor tiazidice este similar. Raportată la doză, eficiența lor saluretică este variabilă, de aceea posologia este variată de la o substanță la alta. Acțiunea saluretică se realizează prin inhibarea reabsorbției tubulare de sodiu, clor și apă în ansa ascendentă Henle și în tubul distal. Se pare însă că în aceeași măsură ele induc o creștere a excreției de potasiu. Creșterea excreției de potasiu se produce prin stimularea schimbului $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ datorită creșterii cantității de sodiu ce ajunge în

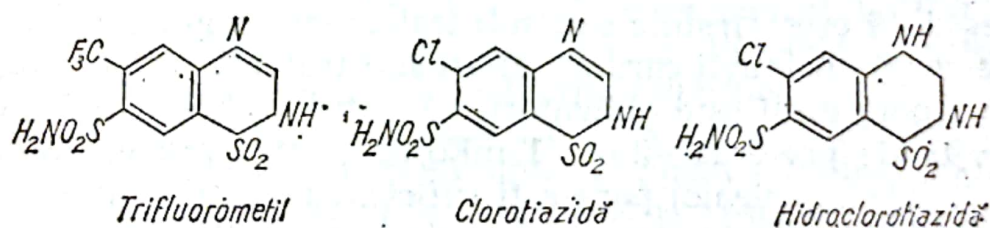


Fig. 45. — Structura chimică a trei derivați de benzotiazidiazină.

tubul distal. Valoarea kaliurezei este influențată de o serie de factori: posologia drogului, valoarea natriurezei induse, compoziția de anioni a filtratului glomerular, alcaloză (stimulează kaliureza) și valoarea aldosteronemiei. Hipopotasemia este indusă mai ușor de tiazidice la bolnavii cu hipertensiune severă sau malignă și hiperaldosteronism secundar și la bolnavii cu dietă hiposodată. Ea este rar



observată la hipertensivii esențiali cu valori tensionale ușor sau moderat crescute sau la cei cu o ingestie normală de sodiu. Manifestările clinice ale hipopotasemiei includ hipotensiunea ortostatică, slăbiciune musculară, ileusul paraltic, apariția fenomenelor de intoxicație digitalică la bolnavii cu tratament de întreținere. Studiile privind comportamentul capitalului potasic sub tratament îndelungat cu diuretice tiazidice arată, constant, scăderea acestuia. În același timp se produce o scădere a potasemiei sub $3,5 \text{ mEq}\%$. Această scădere este asimptomatică la majoritatea bolnavilor. În general, comparându-se reducerea conținutului total de potasiu al organismului, prin detectarea K^{40} , cu reducerea nivelului potasemiei, s-a văzut că pentru o reducere de $1 \text{ mEq}\%$ a potasemiei se produce o reducere de aproximativ 20% a conținutului total de potasiu al organismului. Există însă și excepții, numai potasemia putînd scădea mult, în prezența unui conținut de total de potasiu nemodificat. Modificările conținutului de potasiu sub tratamentul cu diuretice se produc progresiv și lent, în săptămîni și luni. S-ar părea că se instalează un nou echilibru, cu menținerea bilanțului potasic, dar la valori mai mici ale conținutului în potasiu al organismului și al potasemiei (18).

Problema care se ridică este dacă acest deficit potasic trebuie remediat sau nu. Se pare că reducerea reactivității vasculare după tiazidice corelează tocmai cu scăderea conținutului și concentrației de potasiu din mușchiul striat (14) (fig. 28).

Pe de altă parte însă, se știe că depleția prelungită de potasiu poate fi dăunătoare miocardului și rinichiului; iar dacă survine vreun episod de pierdere potasică accentuată — generată de vărsături sau diaree —, bolnavul poate ajunge rapid într-o stare critică, mai ales dacă este vîrstnic sau sub tratament cu glucozizi digitalici. În orice caz, la bolnavii cardiaci aflați sub tratament continuu, suplimentarea potasiului este obligatorie. Aportul de $20\text{--}30 \text{ mEq}$ clorură de potasiu (de preferat soluție 1 mEq/ml pentru prevenirea ulcerărilor jejunale sau ileale) pare a fi suficient pentru menținerea capitalului potasic. Administrarea de spirolactone (100 mg/zi) asigură de asemenea menținerea satisfăcătoare atât a potasemiei, cît și a capitalului potasic (18). În același sens, se mai pot utiliza Triamteren și Amilorid.

Tiazidicele pot induce hiperuricemie și artrită gutoasă prin scăderea secreției tubulare de acid uric. Ca fenomene de intoleranță la tiazidice, au mai fost descrise: anemii, leucopenii, trombopenii, rash tegumentar, reducerea toleranței la hidrocarbonate, rareori pancreatite.

Și după descoperirea diureticelor mai eficiente — de tipul furosemidului și acidului etacrinic —, valoarea diureticelor tiazidice în tratamentul hipertensiunii a rămas neștirbită. Cu rare excepții — de inoleranță sau contraindicație netă —, ele nu trebuie să lipsească, practic, din nici o schemă de tratament al hipertensivului.

S-a descris mai sus proba cu hidroclorotiazidă în scop diagnostic. Administrarea timp de 5 zile a 100 mg hidroclorotiazidă ar induce hipopotasemie marcată la bolnavii cu hiperaldosteronism care au potasemia normală. Valoarea acestei probe diagnostice rămîne controversată încă. Unii autori au propus să se urmărească, în condițiile arătate, kaliuria în loc de kaliemie. Atunci când aceasta este sub 30 mEq/zi avem de-a face cu hipertensivi esențiali, iar când depășește 40 mEq/zi ne găsim în fața unui hiperaldosteronism primar (19).

Diuretice cu acțiune similară tiazidicelor sînt *clortalidona* — un derivat de ftalimidină (Hygroton), care se administrează în tratamentul hipertensiunii în doze de 50—100 mg zilnic — și *quinetazona* — un derivat de chinazolină (Hydromox), folosit în doze de 50—75 mg, în 1—2 prize zilnice.

Preparatele diuretice mai recente, cu acțiune pe ramura ascendentă a ansei Henle, sînt *furosemidul* (fig. 46), derivat de acid antranilic, și *acidul etacrinic*, derivat de acid fenoxiacetic. Ele au acțiuni saluretice și diuretice mai puternice decît precedentele. Pot fi administrate deopotrivă intravenos sau *per os*. Efectele lor în tratamentul hipertensiunii se realizează prin două mecanisme: unul acut, de obicei efectiv în primele ore și mai ales după administrarea intravenoasă, cînd, prin salureza și diureza masivă induse, diminuează brusc volumul plasmatic, debitul cardiac și valorile tensionale, fapt care le face utile în tratamentul urgențelor hipertensive de tipul encefalopatiei hipertensive, hipertensiunii paroxistice, edemului pulmonar acut survenit la hipertensivi. Scăderea tensională după administrare intravenoasă, în aceste cazuri, poate fi de ordinul a 20—30% din cifrele inițiale. Un al doilea efect este cel realizat prin administrarea cronică. În acest caz efectul lor hipotensiv nu este deosebit de acela al tiazidicelor, obținîndu-se scăderi tensionale de ordinul a 10—15% din valorile inițiale. Unii autori au formulat rezerve pentru folosirea lor cronică, argumentînd că spolierea ionică

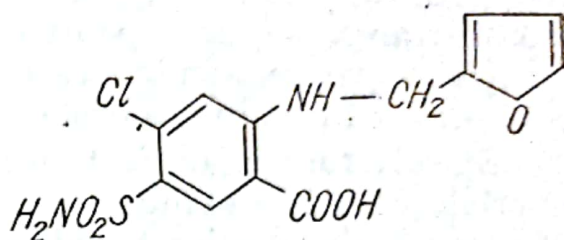


Fig. 46. — Structura chimică a furosemidului.

de sodiu, clor și potasiu, indusă de aceste droguri mai eficiente, va predispune la efecte secundare nedorite în proporție mai mare decât în cazul utilizării tiaزيدicelor. Se pare că aceste rezerve nu sînt justificate (20). Indicația lor principală în terapia hipertensiunii este în urgențe, în cazurile de intoleranță la alte diuretice și în cazurile de hipertensiune cu insuficiență renală cronică, cu edeme, care nu răspund la alte diuretice. Un element în plus este costul lor mai ridicat. Dozele pentru furosemid sînt de 20—40 mg în cazul administrării intravenoase și de 40—160 mg, în 1—4 prize zilnice, în administrarea orală; pentru acidul etacrinic, dozele sînt de 1 mg/kilocorp în administrarea intravenoasă și de 50—200 mg în 1—4 prize zilnice, în cea orală.

Spirolactonele au fost introduse în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale avînd o activitate hipotensivă similară ca valoare cu aceea a diureticelor tiaزيدice (21). Dozele utilizate sînt de ordinul 150—200 mg zilnic. Efectul lor este bazat pe antagonismul de competiție pe care îl prezintă față de aldosteron. Nu sînt active la suprarenalectomizați. Acționează pe segmentele distale ale nefronului, unde induc pierdere de sodiu și retenție de potasiu și hidrogen. Sînt acidifiante. Întrucît aldosteronul intervine în reabsorbția a 1—2% din cantitatea totală de sodiu care se reabsoarbe, ele pot fi considerate ca diuretice blînde. Pot fi folosite, cu succes, în asociere cu alte diuretice care inhibă reabsorbția sodiului în segmentele mai proximale ale nefronului; de asemenea, cu indicația corectării fenomenelor de depleție potasică pe care le induc în unele cazuri celelalte diuretice, ca hidroclorotiazida sau furosemidul. O mare aplicație au găsit spiro lactonele în tratamentul hiperaldosteronismului primar; astfel, o alternativă a tratamentului chirurgical o reprezintă astăzi tratamentul de lungă durată cu spiro lactonă în doze de 400 mg/zi. Drogul normalizează valorile tensionale și anomaliile biochimice. Terapia este bine suportată, medicația putînd fi administrată, fără inconveniente, pe perioade lungi de timp. S-a vorbit și de o probă diagnostică a tratamentului cu spiro lactonă; ar fi eficace în sensul normalizării valorilor tensionale numai în hiperaldosteronismul indus de un adenom secretant și nu ar fi eficient în hiperplazia difuză a suprarenalei. Faptul acesta nu pare să fi fost confirmat, în sensul că efectul este similar în ambele condiții etiologice (22). Spiro lactonele mai sînt indicate și în tratamentul hipertensiunii esențiale cu activitate reninică scăzută și aldosteronemie normală, pentru acțiunea lor evident hipotensivă. Crane și colab. au obținut normalizări ale valorilor tensionale după tratament cu spiro lactone în 77% din cazuri, comparativ cu 38% în cazul diureticelor de tip tiaزيدic (23). Constatarea a întărit ipoteza că în aceste cazuri ar putea interveni

un exces de mineralocorticoizi, de natură încă necunoscută. Se știe că la unii dintre acești bolnavi s-a găsit secreție crescută de 18-OH-dezoxicorticosteron. Când se obține un efect hipotensiv foarte marcat cu spirolactonă în tratamentul unui hipertensiv, este bine să se suspicioneze și un exces de mineralocorticoizi.

În hipertensiunile cu hiperaldosteronism secundar — ca în stenoza de arteră renală — spirolactonele sînt ineficiente (23). Efectul lor hipotensiv s-ar realiza prin reducerea sodiului de schimb și a volumului plasmatic și extracelular; or acești parametri sînt normali sau chiar diminuați în hiperaldosteronismul secundar, care în această situație este efectul și nu cauza bolii.

În prezența unor leziuni renale importante, tratamentul cu spiro lactone este în general ineficient, indiferent de tipul hipertensiunii. Efectele secundare ale tratamentului cu spiro lactone pot fi: hiperpotasemie importantă cu acidoză, mai frecventă atunci cînd există leziuni renale asociate, agravarea evoluției unui ulcer gastroduodenal, ginecomastie, impotență la bărbat, menoragii, oligo- sau amenoree. Efectele de acest tip sînt reversibile prin întreruperea temporară a administrării substanței și corectarea adecvată a dezechilibrelor electrolitice.

Triamterenul și amiloridul sînt, de asemenea, diuretice care acționează asupra tubului distal, inhibînd schimbul sodiului cu hidrogenul și potasiul. Au o acțiune independentă de aldosteron. Eficiența lor diuretică este slabă și își găsesc indicație în asocierea cu alte diuretice ce induc spolierea de potasiu.

Medicamente hipotensive cu acțiune asupra sistemului nervos simpatic. *Reserpina* (fig. 47) este alcaloidul principal din *Rauwolfia serpentina*. A fost introdusă în 1953 în tratamentul hipertensiunii. Este un medicament cu acțiune asupra terminațiilor nervoase simpatic, unde pare că permeabilizează membrana granulelor de depozi-

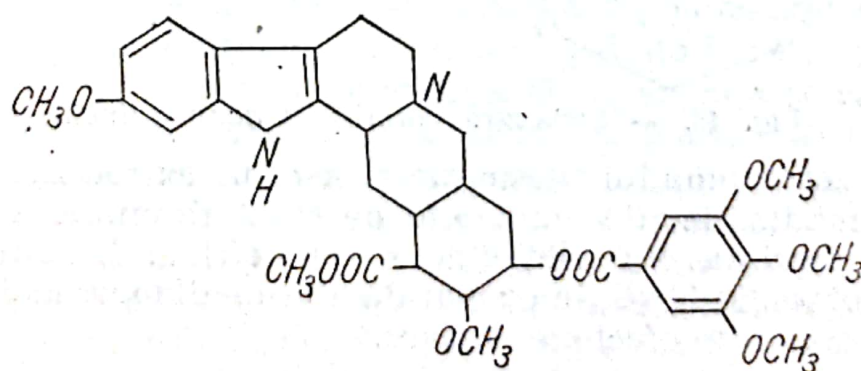


Fig. 47. — Structura chimică a reserpinei.

tare a norepinefrinei (fig. 14). Astfel, norepinefrina trece în citoplasma axonului, unde este inactivată de monoaminooxidază. Efectul de blocare simpatică este lent și se datorește golirii granulelor de depozit. Scade și conținutul de adrenalină din țesutul cromafin și pe cel de serotonină din țesutul cerebral. Prin acestea are și un efect sedativ, de tipul tranchilizantelor.

Asupra sistemului cardiovascular are o acțiune de scădere tensională, prin diminuarea rezistenței periferice, cu menținerea nemodificată a fluxului sanguin renal și cerebral (25).

Reserpina poate fi administrată *per os* în tratament cronic și intramuscular în tratamentul urgențelor hipertensive. Efectul hipotensiv este însă moderat și se instalează progresiv. Dozele în administrare *per os* sînt de 0,25 mg/zi, putînd fi crescute pînă la 1 mg. Doza în administrare intramusculară este de 0,5—5 mg. Se recomandă ca administrarea să se facă într-o singură priză zilnică, efectul fiind lent și persistent. Tratamentul cu reserpina se adresează cazurilor de hipertensiune moderată, ale căror valori tensionale nu pot fi controlate numai cu terapia diuretică. Efectele secundare țin de intoleranța la drog sau de efectele hipertoniiei vagale ce se instalează după blocarea simpaticului — ca bradicardie, hipersecreție gastrică —, de efectele depresive asupra sistemului nervos, de obstrucția nazală. Este contraindicată la cei cu sindroame depresive, la ulceroși, la cei care prezintă intoleranță; bolnavii tratați cu reserpina sînt predispuși la hipotensiune în timpul intervențiilor chirurgicale, din cauza blocării sistemului simpatic; pot fi însă echilibrați prin

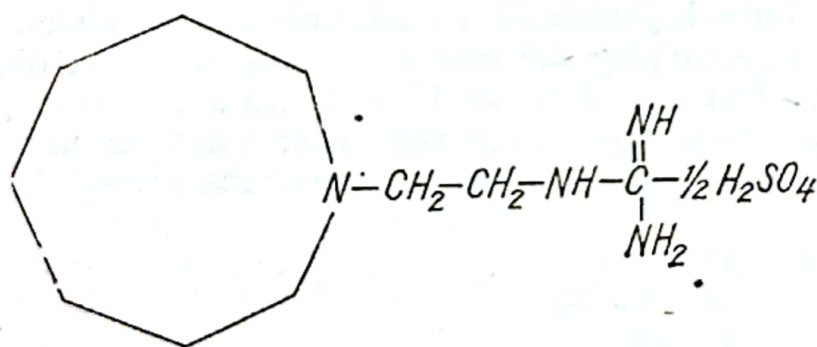


Fig. 48. — Structura chimică a guanetidinei.

expansionarea volumului plasmatic și a celui extracelular. Nu răspund la simpatomimetice indirecte de tipul tiraminei și efedrinei, pentru că prezintă o depleție de norepinefrină. În ultimul timp, locul reserpinei tinde să fie ocupat de alfa-metildopa, mai bine tolerată și mai săracă în efecte secundare.

Guanetidina (fig. 48). Este o substanță de sinteză. În administrare intravenoasă are un efect farmacologic trifazic: un efect sim-

patolitic, de scurtă durată, prin blocarea descărcării de norepinefrină la nivelul terminațiilor simpatice; un efect simpatomimetic, tot de scurtă durată, în care norepinefrina se eliberează din terminațiile nervoase, dar nu mai este recaptată și un efect final de blocadă simpatică persistentă, prin golirea depozitelor de norepinefrină. Efectul acesta trifazic se manifestă numai în administrare intravenoasă. Nu acționează pe țesutul cromafin și nici pe sistemul nervos central. Este o substanță cu acțiune drastică, inducând scăderi tensionale de ordinul a 20—30%. Scăderea tensională se realizează prin reducerea debitului cardiac, fără diminuarea rezistenței periferice. Este adevărat că nici nu se produce o creștere compensatoare a rezistenței periferice la scăderea debitului cardiac. Se pare că scăderea debitului cardiac se face prin diminuarea cantitativă a întoarcerii venoase, datorită vasodilatației venoase periferice prin blocadă simpatică. Scăderea tensională indusă de guanetidină se însoțește de scăderea fluxului sanguin renal și a fracțiunii de filtrare glomerulară, cu creșterea rezistenței vasculare renale (25). Produce creșterea reactivității vasculare digitale, probabil prin golirea depozitelor de norepinefrină. Nu are efect vasodilatator. Guanetidina se utilizează în tratamentul hipertensiunilor severe, cu minima peste 120 mm Hg și modifică I de gradele III și IV ale fundului de ochi. Doza *per os* este de 10 mg/zi, urmată de creșterea progresivă, dar nu la intervale mai mici de 4—5 zile. Durata perioadei de instalare a acțiunii hipotensive este de 24—48 de ore. Doza utilă este titrată în funcție de răspunsul tensional. Exceptional se poate ajunge la doze 100—150 mg/zi. Unul dintre efectele secundare ce țin de blocarea simpaticului și care limitează utilizarea terapeutică este hipotensiunea ortostatică, mai accentuată matinal și imediat după schimbarea bruscă a poziției. De aceea se recomandă administrarea în asociere cu un diuretic și, eventual, cu un alt hipotensiv de tip reserpină sau α -metil-DOPA, ceea ce permite utilizarea unor doze mai mici și evitarea hipotensiunilor ortostatice brutale. Totodată, diureticul va reduce tendința la retenție cloruroso-dică pe care o determină guanetidina. De asemenea, se recomandă ca pentru stabilirea dozei utile să se măsoare tensiunea și în orele de seară. La bolnavii cu ateroscleroză cerebrală sau coronariană, la care hipotensiunea ortostatică poate fi nocivă, se recomandă prudență în administrarea guanetidinei, doza inițială fiind de 5 mg/zi, cu creșteri progresive de 5 mg, cu atenție la instalarea hipotensiunii. La bolnavii cu insuficiență renală se vor doza ureea și creatinina, cel puțin o dată pe săptămână, pînă la stabilizarea valorilor tensionale. Se mai poate utiliza și în tratamentul hipertensiunilor medii, în asociere cu alte

hipotensive, atunci cînd acestea nu reușesc să realizeze un control adecvat al valorilor tensionale.

Reacțiile adverse țin de intoleranța la drog, de efectele blocadei simpaticе, ca diaree, bradicardie, imposibilitatea de ejaculare. Guanetidina poate fi periculoasă în feocromocitom sau în asociere cu un inhibitor al monoaminooxidazei, predispunînd la creșteri tensionale paroxistice. Medicatia timoleptică blochează efectul hipotensiv al guanetidinei.

α -Metil-DOPA. Este o substanță de sinteză. Efectul acesteia se datorește, probabil, substituirii în biosinteza norepinefrinei, avînd drept rezultat final formarea normetilepinefrinei. Aceasta este o amină cu proprietăți presoare mult mai slabe decît cele ale norepinefrinei. Substituirea se produce atît la nivelul nervului periferic, cît și în sistemul nervos central. O altă idee este că acționează central, prin stimularea unui neuron simpatic „inhibitor”. Acest fapt ar

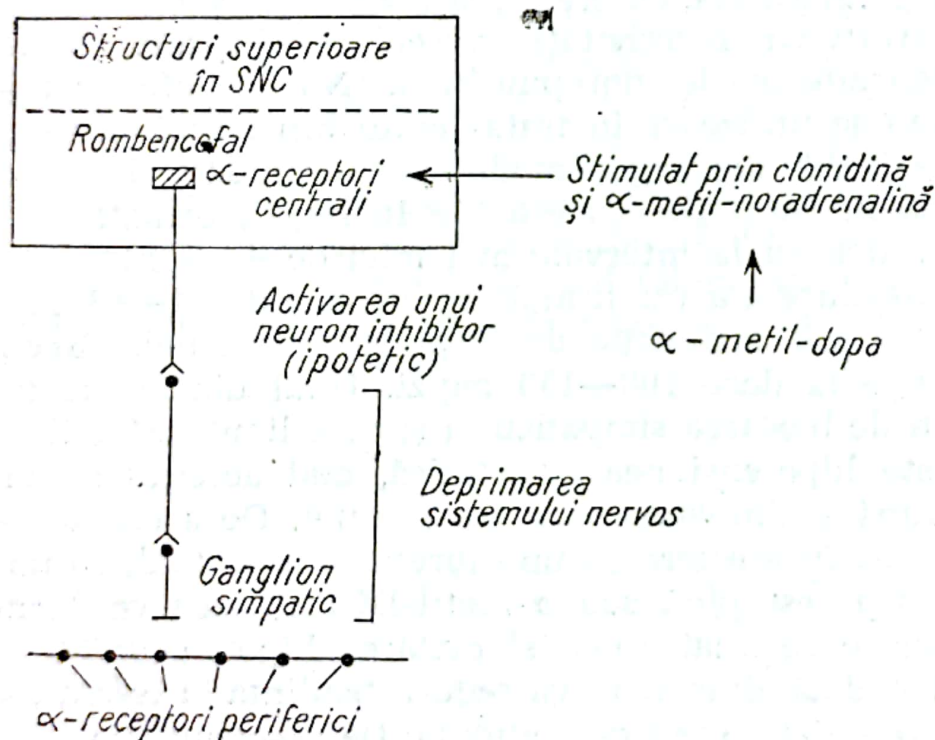


Fig. 49. — Modul de acțiune presupus al clonidinei și al substanței α -metil-DOPA (după van Zwieten).

explica proprietățile farmacologice interesante ale drogului : nu blochează simpaticul periferic și crește sensibilitatea efectorilor la norepinefrina administrată parenteral (26) (fig. 49).

α -Metil-DOPA descrește și activitatea reninică plasmatică, probabil prin influența pe care o are asupra nervilor simpatici care inte-

resează rinichiul, substituind și aici norepinefrina prin normetil-epinefrină. Este hipotensivă prin scăderea rezistenței periferice, neinfluențând debitul cardiac. Asupra hemodinamicii renale are un efect favorabil, scăzând rezistența vasculară renală, cu menținerea nemodificată a fluxului sanguin renal și a filtrării glomerulare (27). Poate fi considerat un hipotensiv major, de tipul guanetidinei, dar cu reacții adverse mai puțin numeroase decât ale acesteia. Scăderile tensionale sînt de ordinul 15—20%. Produce hipotensiune ortostatică, dar de valoare mai mică decât guanetidina. Poate fi utilizată, cu relativă securitate și bună toleranță, ani îndelungați. Ca efect secundar important menționăm febra indusă de drog, care se instalează la circa 10—20 de zile după începerea tratamentului. Apare la 1% din bolnavii tratați și, uneori, poate fi mare. Al doilea ca importanță dintre efectele secundare este pozitivarea testului Coombs direct la aproximativ 20% din bolnavii aflați sub tratament. Această pozitivare se ivește de obicei după aproximativ 4 luni de tratament. O parte din cazuri pot dezvolta o anemie hemolitică. Apariția febrei și a anemiei hemolitice impune întreruperea tratamentului. Prezența unui test Coombs direct pozitiv, izolat, nu prezintă un risc particular și nu este necesar ca tratamentul să fie sistat (28). Pe serii mai mari de bolnavi, se pot observa trei feluri de efecte : unii fac numai hipotensiune ortostatică, alții fac hipotensiune în aceeași măsură orto- și clinostatică, iar alții devin rezistenți la tratament.

Posologia orală este de 0,5—1,5 g/zi, în trei prize. Administrată intravenos, doza este de 0,5—1 g, cu efecte hipotensive ce se instalează în primele 4 ore.

Inhibitorii de monoaminooxidază (IMAO). Se știe că monoaminooxidaza este principala enzimă de catabolizare a catecolaminelor intraneuronal. Norepinefrina eliberată din granulele de depozitare este inactivată în citoplasma axonului de monoaminooxidază. Norepinefrina eliberată în sinapsă este inactivată prin recaptarea sa de terminația nervoasă și redepozitată în granule sau prin acțiunea catecol-O-metiltransferazei. Rezultatul constă în formarea normetanefrinei, care se va transforma în acid vanililmandelic tot sub efectul monoaminooxidazei.

IMAO vor determina acumularea norepinefrinei în terminațiile nervoase dar — ceea ce este interesant și caracteristic — fără eliberarea acesteia din neuron ; în acest sens sînt simpatolitice. S-a emis ipoteza că și în cursul tratamentului cu IMAO — similar cu ceea ce se întîmplă în cazul administrării de α -metil-DOPA, s-ar produce o substituție a norepinefrinei cu o amină simpatomimetică, foarte slabă ca acțiune — octopamina. Aceasta are 1% din efectele norepinefrinei. Ca acțiune farmacologică, ceea ce caracterizează

IMAO este faptul că produc inhibiție simpatică, inversarea acțiunii reserpinei și potențarea simpatomimeticelor indirecte de tipul tiraminei. De aici și indicațiile lor clinice și natura reacțiilor adverse. În general, sînt folosite în tratamentul sindroamelor depresive, datorită acumulării de catecolamine pe care o produc în sistemul nervos central, în tratamentul anginei pectorale — fiind bradicardizante — și în tratamentul hipertensiunii arteriale — fiind simpatolitice. Din-

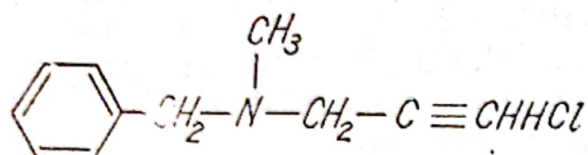


Fig. 50. — Structura chimică a pargilinei.

tre IMAO cu acțiune hipotensivă în terapeutică se utilizează clorura de pargilină (Eutonyl, Eutron), betanidina și sulfatul de debrisochin.

Pargilina (fig. 50). Reprezintă un hipotensiv major, care ca și guanetidina, determină hipotensi-

une ortostatică. Efectul se instalează lent (zile și săptămîni) și este persistent. Este indicată în tratamentul hipertensiunilor importante și severe. Acționează prin scăderea rezistenței periferice, fără afectarea debitului cardiac și a volumului-bătăie, a ratei de filtrare glomerulară, cu păstrarea fluxului sanguin renal total (29). Se administrează *per os* 25 mg/zi, într-o singură priză. Se titrează efectul hipotensiv, măbind doza cu 10 mg la interval de 7 zile, pînă la stabilizarea cifrelor tensionale. Se poate asocia și un diuretic, în acest fel dozele utile fiind mai mici și fenomenele de hipotensiune ortostatică, mai puțin accentuate. Nu se asociază cu reserpina și cu guanetidina.

Efectele secundare țin de potențarea aminelor simpatomimetice indirecte, de tipul tiraminei. După ingestia unor alimente (brînzeturi fermentate, conserve de pește — heringi —, ficat de pasăre, unele vinuri cu conținut mare în tanin) pot apărea accese de hipertensiune paroxistică, uneori foarte periculoase, cu cefalee, dureri precordiale, transpirații, aritmii, tulburări de vedere, comă sau accidente vasculare cerebrale. Accidente asemănătoare se pot observa în cazul asocierii cu medicamente ce golesc depozitele de catecolamine — de genul reserpinei și guanetidinei — sau cu medicamente ce conțin amfetamină, efedrină sau fenilefrină (anorexizante, decongestive nazale).

Pargilina are un efect stimulator asupra sistemului nervos central, uneori binevenit terapeutic, dar la persoanele cu o sensibilitate deosebită pot apărea stări de hiperexcitabilitate, coșmaruri, confuzie, agitație, dezorientare, reacții psihotice, halucinații.

Betanidina (fig. 51). Este un hipotensiv care blochează terminația nervoasă simpatică, fără a goli depozitele de catecolamine. Are un efect similar cu cel al tosilatului de bretiliu, el însuși utilizat inițial ca antihipertensiv (astăzi, mai mult cu indicație în tratamentul fibrilației ventriculare). Este un hipotensiv major, similar cu pargilina și guanetidina, dar cu acțiune mai promptă. Realizează, mai ales, hipotensiune ortostatică. Își are indicația majoră în hiper-

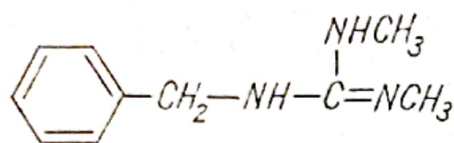


Fig. 51. — Structura chimică a betanidinei.

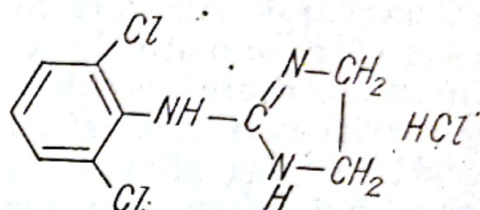


Fig. 52. — Structura chimică a clonidinei (Catapresan, Catapresan St 155).

tensiunea malignă, unde, prin acțiunea sa promptă, poate reduce hipertensiunea în 24 de ore. Tratamentul se începe cu 20—30 mg o dată la 2 ore, urmînd suplimentări de cîte 10 mg, pînă la obținerea unei valori a tensiunii sistolice în poziție șezîndă de 160 mm Hg. Ulterior, prin combinarea poziției bolnavului cu doza corespunzătoare de betanidină, se poate controla și asigura un regim tensional mulțumitor în clinostatism. În tratamentul hipertensiunii esențiale, se administrează inițial 10 mg/doză, cu suplimentări ulterioare de 5 mg. Doza medie zilnică este în jur de 60 mg. Se obțin rezultate mai bune în asociere cu α -metil-DOPA și/sau un diuretic (30).

Clonidina (Catapresan) (fig. 52). Este o substanță de sinteză care acționează ca inhibitor adrenergic la nivelul sistemului nervos central (31) (vezi fig. 49). Administrată intraarterial, direct la nivelul vasului, este vasoconstrictoare. Efectul hipotensiv al acesteia se realizează de regulă prin scăderea debitului cardiac, datorită reducerii întoarcerii venoase. Totuși, în ortostatism se remarcă scăderi importante ale rezistenței periferice sau inadaptația vaselor de rezistență la poziția ortostatică și la reducerea debitului cardiac indusă de drog. Nu se reduc fluxul sanguin renal și filtrarea glomerulară. Rezistența vasculară renală scade. Clonidina determină retenția de sodiu și clor (32), scăderea activității reninice plasmatice, atît în experimentul acut pe animal, cît și în tratamentul oral la hipertensivii esențiali. Mecanismul de supresie a activității reninice plasmatice este probabil prin inhibiția simpaticului. Această scădere a acti-

vității reninice plasmatică se produce în ciuda scăderii tensionale, a presiunii de perfuzie glomerulară și a retenției de sodiu. Nu se știe ce semnificație are faptul de observație menționat în contextul activității hipotensive a drogului.

Clonidina se poate utiliza în clinică în tratamentul hipertensiunilor mijlocii, avînd acțiune similară cu α -metil-DOPA. Dozele eficiente sînt de ordinul a 0,5—3 mg/zi, *per os*, titrîndu-se efectul hipotensiv. Nu produce hipotensiune ortostatică. Se poate administra cronic ani de zile, fără fenomene toxice sau de intoleranță. O indicație specială o are clonidina în tratamentul urgențelor hipertensive, în administrare parenterală. Din acest punct de vedere, pare a fi preferată reserpinei și substanței de sinteză α -metil-DOPA, avînd o acțiune mai promptă și mai eficientă. Față de hidralazină, are avantajul că nu produce tahicardie și celelalte efecte secundare nedorite. Administrarea se face intramuscular, deoarece o administrare intravenoasă determină într-o primă fază creșterea tensională (probabil prin efectul vasoconstrictor direct). În tratamentul urgențelor se începe cu o doză de 0,15—0,30 mg, se repetă la 1—4 ore interval, pînă la obținerea rezultatului dorit. În general, acțiunea este potențată de asocierea diureticelor, utile și pentru combaterea retenției sodice produse de drog. De asemenea, în tratamentul urgențelor este utilă asocierea ei la tratamentul cu diazoxid, potențînd efectele hipotensive ale acestuia și reducînd tahicardia.

Efectele secundare ale drogului sînt somnolența și senzația de gură uscată. Se pare că acestea sînt tranzitorii, dispărînd după 3—4 săptămîni de tratament.

Beta-blocantele adrenergice. Reprezintă un cert progres în terapia hipertensiunii. Cu toate că scăderea tensională indusă este în jur de 10—15%, toleranța lor bună și lipsa unor reacții adverse importante le-au impus ca fiind utile. Inițial s-a crezut că de ele vor beneficia mai mult bolnavii cu hipertensiune labilă, cu debit cardiac crescut, cu tahicardie, așa-zisele cazuri cu o stare circulatorie „hiperdinamică beta-adrenergică”. Observații mai recente dovedesc însă că toate categoriile de hipertensivi pot beneficia de tratamentul cu beta-blocante (33, 35). Acțiunea hipertensivă este prezentă la toate preparatele (propranololul, alprenololul, practololul, oxprenololul etc.), fără o deosebire notabilă între ele, indiferent de celelalte tipuri de efecte ale beta-blocantului. În ce privește modul lor de acțiune, s-au ivit multe probleme teoretice și practice. Elucidarea acestui mecanism hipotensiv este importantă și din punctul de vedere al patogeniei bolii. Un fapt cunoscut în ce privește acțiunea beta-blocantelor este efectul lor de reducere a debitului cardiac, prin reducerea frecvenței și a inotropismului. Efectul hipotensiv a

fost pus pe seama acestei constatări (36). Totuși, s-a constatat că efectul hipotensiv apare după cel puțin 3—4 zile de tratament oral, pe când debitul cardiac scade din primele ore. Cercetările hemodinamice arată că scăderea tensională ține de reducerea rezistenței periferice, care apare progresiv în timpul tratamentului cronic. Mai mult, bolnavii care nu răspund cu scăderea valorilor tensionale prezintă și ei, invariabil, aceeași reducere a debitului cardiac. De aici concluzia că reducerea debitului cardiac nu are legătură cu acțiunea hipotensivă și nu este necesară. De aceea nu s-a stabilit nici o corelație între valoarea scăderii debitului cardiac și valoarea scăderii tensionale (37). Un alt aspect cercetat a fost acțiunea asupra activității reninice plasmatice. Beta-blocantele reduc valorile activității reninice plasmatice și există părerea că bolnavii cu activitate reninică plasmatică mare ar răspunde mai bine la terapia cu beta-blocante decât cei cu activitate reninică plasmatică mică (38). Aceasta are implicații teoretice importante în ce privește rolul sistemului nervos simpatic în creșterea activității reninice plasmatice la unii hipertensivi. Dozele utile în tratamentul hipertensiunii sînt pentru propranolol în jur de 0,75—3 mg/kilocorp, cu titrarea efectului hipotensiv. Beta-blocantele nu produc hipotensiune ortostatică. Sînt contraindicate în prezența unei afecțiuni bronhospastice și în insuficiența cardiacă. Se pot asocia eficient cu vasodilatatoarele de tipul hidralazinei, care produc tahicardie și creșterea debitului cardiac, și cu diureticele. Au un efect aditiv cu celelalte hipotensoare.

Ganglioblocantele. Locul acestora în terapia hipertensiunii a rămas foarte modest, ele fiind înlocuite de agenți hipotensivi mult mai ușor de mînuit și cu mai puține reacții adverse. Acțiunea de blocare a transmiterii sinaptice la nivelul ganglionilor simpatici, între neuronul central și cel periferic, prin antagonism competitiv cu acetilcolina, le asigură rolul de hipotensive drastice, dar în același timp determină și reacții adverse importante, prin blocarea atît a simpaticului, cît și a parasimpaticului. Se mai utilizează, cu totul ocazional, în stările hipertensive paroxistice, cu sau fără encefalopatie hipertensivă, în administrare intravenoasă, eventual în perfuzie, pentru controlul rapid al hipertensiunii, doza titrîndu-se pentru fiecare caz în parte. Dintre aceste preparate, au mai rămas în producția comercială Ansolysenul (pentolinium) și Arfonadul (trimetafan) (fig. 53).

Reacțiile adverse constau în hipotensiune ortostatică, colaps, constipație — chiar ileus paralytic —, retenție de urină, tulburări de acomodare vizuală.

Medicația vasodilatatoare. *Hidralazina* este un hipotensiv cu eficiență mare. Produce scăderi tensionale într-o proporție de 20—25%. Ca mecanism de acțiune are un efect direct asupra musculaturii netede a arteriolei, producând vasodilație (fig. 54). Vasodilația se produce numai la nivelul vasului în constricție și intensitatea acesteia nu mai este influențată de administrarea ulterioară a drogului (39). Reduce rezistența periferică în majoritatea paturilor

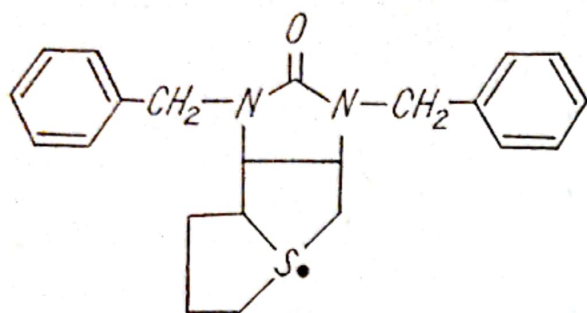


Fig. 53. — Structura chimică a tri-metafanului.

vasculare. Vasodilația indusă de hidralazină se însoțește de modificări hemodinamice tipice acestei condiții fiziologice, în primul rând de creșterea debitului cardiac, mai ales prin mărirea frecvenței cardiace. Se produce o creștere a fluxului sanguin renal, proporțională cu cea a debitului cardiac. Frațiunea de filtrare nu este modificată (25). Este larg utilizată în tratamentul hipertensiunii, în doze orale de 300—600 mg/zi (dihidrazinoftalazină). Acțiunea durează 4—5 ore, fiind necesare cel puțin 3 prize zilnice. Se poate administra și intravenos sau intramuscular, în doze de 10—50 mg, în tratamentul urgențelor hipertensive. De creșterea frecvenței și a debitului cardiac sînt legate și o parte din reac-

țiunile, în doze orale de 300—600 mg/zi (dihidrazinoftalazină). Acțiunea durează 4—5 ore, fiind necesare cel puțin 3 prize zilnice. Se poate administra și intravenos sau intramuscular, în doze de 10—50 mg, în tratamentul urgențelor hipertensive. De creșterea frecvenței și a debitului cardiac sînt legate și o parte din reac-

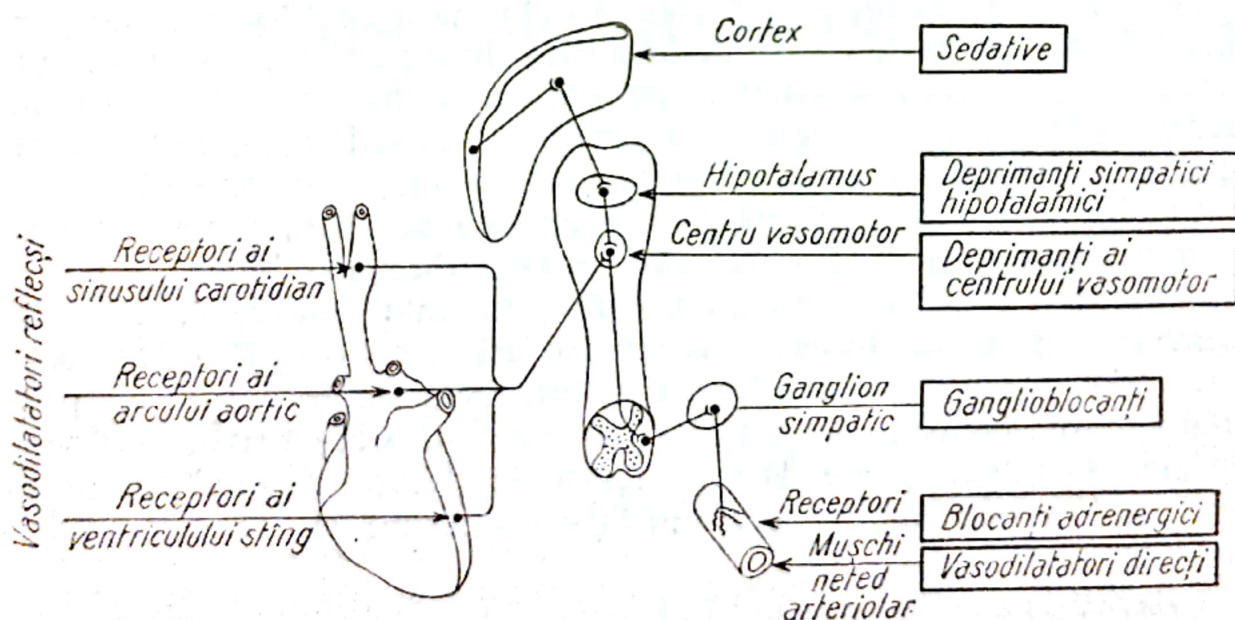


Fig. 54. — Locurile principale de acțiune a medicamentelor hipotensive (după Abreu).

țiile adverse ale medicamentului : poate agrava insuficiența coronariană, crescînd frecvența acceselor de angor și precipita instalarea unei insuficiențe cardiace și chiar a unui infarct miocardic. De aceea se folosește în asociere cu un drog bradicardizant, ca reserpina sau propranololul. Această asociere, la care se adaugă și un diuretic, constituie un mijloc terapeutic prețios, fiind bine tolerat și eficient ; dozele zilnice nu trebuie să depășească 200 mg în tratamentul cronic, de ani de zile. Ca efecte secundare, în afară de cefaleea ocazională, cu congestie nazală, uneori cu sindrom de tip rinită acută, la doze mari, în administrări prelungite și într-un procent sub 10, poate provoca apariția unui sindrom de tip lupus eritematos sistemic, cu determinări polimorfe viscerale, inclusiv artralgii și leziuni renale, cu pozitivarea fenomenului LE. Singura diferență față de lupusul eritematos este reversibilitatea sindromului la întreruperea drogului.

Guanicidina este un vasodilatator introdus recent în tratamentul hipertensiunii arteriale (fig. 55). Efectul său constă în reducerea rezistenței periferice, cu creșterea debitului cardiac și a frecvenței cardiace. Pare a fi mai eficient decît hidralazina și mai bine tolerat. Are tendința de a produce retenție sodică și edeme (40). Dozele *per os* sînt de 500—1 500 mg/zi. Efectul hipotensiv se instalează în 1—3 ore de la administrare și durează 4—8 ore. Asocierea cu un diuretic și

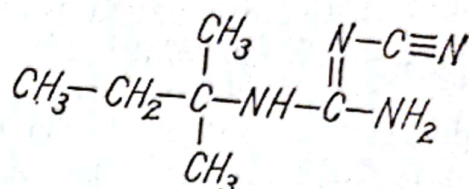


Fig. 55. — Structura chimică a guanicidinei.

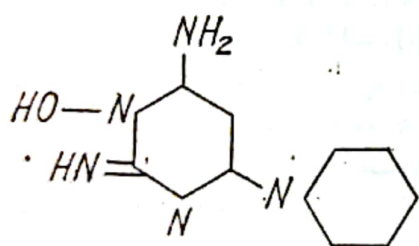


Fig. 56. — Structura chimică a minoxidilului.

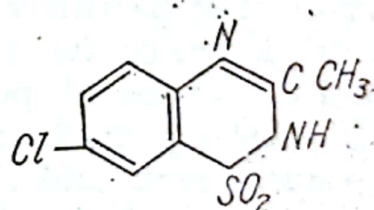


Fig. 57. — Structura chimică a diazoxidului.

propranolol este binevenită. Ca efecte secundare poate provoca cefalee, palpitații, excitație nervoasă, ginecomastie (la bărbați), galactorree (la femei). Nu s-a observat pînă acum un sindrom de tip lupus eritematos, ca în cazul utilizării hidralazinei. Nu produce hipotensiune ortostatică.

Minoxidilul. Este un alt vasodilatator modern care se impune în terapia hipertensiunii (fig. 56). Are o acțiune directă asupra

musculaturii netede, producând vasodilatație arteriolară, cu scăderea rezistenței periferice și hipotensiune. Este mai eficient ca hidralazina. Ca și aceasta, produce creșterea debitului cardiac, tahicardie, retenție sodică. Are o acțiune prelungită. Efectul hipotensiv se instalează în 2—4 ore și persistă 24—48 de ore. Dozele eficiente sînt de 15—80 mg/zi. Este utilă asocierea cu propranololul, în acest fel efectul de creștere a debitului cardiac și de accelerare a frecvenței cardiace fiind diminuat. De asemenea, pare necesară asocierea cu un diuretic, din cauza retenției sodice. Efectele secundare ale drogului sînt hirsutismul și edemele (41).

Diazoxidul (fig. 57). Este un vasodilatator foarte eficient în administrare intravenoasă rapidă, nediluat, în doză de 300 mg. Are o structură chimică apropiată celei a clorotiazidei, dar nu este diuretic. În 2 minute determină o scădere tensională medie de 35%, cu revenirea tensiunii în primele 3—5 minute la valori cu circa 20% mai scăzute. Efectul hipotensiv ulterior durează 9—11 ore. Nu produce hipotensiune ortostatică, semne de ischemie cerebrală sau colaps. Rezistența periferică se reduce cu 41%, debitul cardiac crește cu 40% și se ivește tahicardia. Efectul hipotensiv ține de acțiunea directă a drogului asupra fibrei musculare netede arteriolare (42). Nu pare a scădea fluxul sanguin cerebral. Fluxul sanguin renal scade, împreună cu filtrația glomerulară, diureza și excreția de sodiu. Are indicație în tratamentul encefalopatiei hipertensive și al hipertensiunii maligne. În encefalopatia hipertensivă, se administrează atît de des cît este necesar pentru a se menține presiunea diastolică sub 100 mm Hg, cu asigurarea unui debit urinar de 1,5 l/24 de ore. Pentru aceasta, este necesară asocierea cu furosemid, administrat parenteral sau *per os* în doze de 80—120 mg, în 2 prize pe zi, la cei cu funcție renală bună. La cei cu azotemie, doza necesară de furosemid pentru o bună diureză poate fi de ordinul 160—200 mg, în 2 prize pe zi. În general, 24—48 de ore de hipotensiune controlată sînt suficiente pentru a face să dispară fenomenele neurologice legate de encefalopatia hipertensivă. Se pare că această perioadă de hipotensiune sensibilizează bolnavul pentru efectul altor hipotensive orale. Este util și în tratamentul eclampsiei.

În hipertensiunea malignă, cu presiune diastolică sub 100 mm Hg și diureză mai mare de 1,5 l/zi, tratamentul cu diazoxid și furosemid se poate extinde la 10—15 zile. Această perioadă de tratament pare că sensibilizează bolnavul la antihipertensive orale. Ca reacții adverse pot apărea hiperglicemia — de obicei tranzitorie în 12 ore — și hipotensiunea ortostatică (prin scăderea volumului plasmatic indusă de furosemid).

Nitroprusiatul de sodiu. Este un produs care a fost propus de mult în tratamentul urgențelor hipertensive (43). Este un vasodilatator drastic, al cărui efect se instalează rapid (în secunde). Se administrează în perfuzie intravenoasă, în soluție de 0,1—0,05 g‰, sub controlul valorilor tensionale la 3—5 minute interval. Dezavantajul este că soluția este instabilă, necesitând prepararea extemporanee.

Tratamentul chirurgical. Cu toate că a fost primul tratament hipotensiv eficient, care a influențat pozitiv prognosticul hipertensivilor, tratamentul chirurgical al hipertensiunii esențiale a devenit, astăzi, mai mult un capitol de istorie a medicinei. Apariția după anul 1950 a hipotensivelor medicamentoase, din ce în ce mai eficiente, a îngustat progresiv sfera indicațiilor tratamentului chirurgical. Simpatectomia lombară de tip Smithwick, asociată cu suprarenalectomia, nu s-a mai practicat în ultimii 15 ani.

O formă de tratament chirurgical — cu indicații restrânse, dar actuală — este implantarea unui stimulator sinocarotidian (fig. 58).

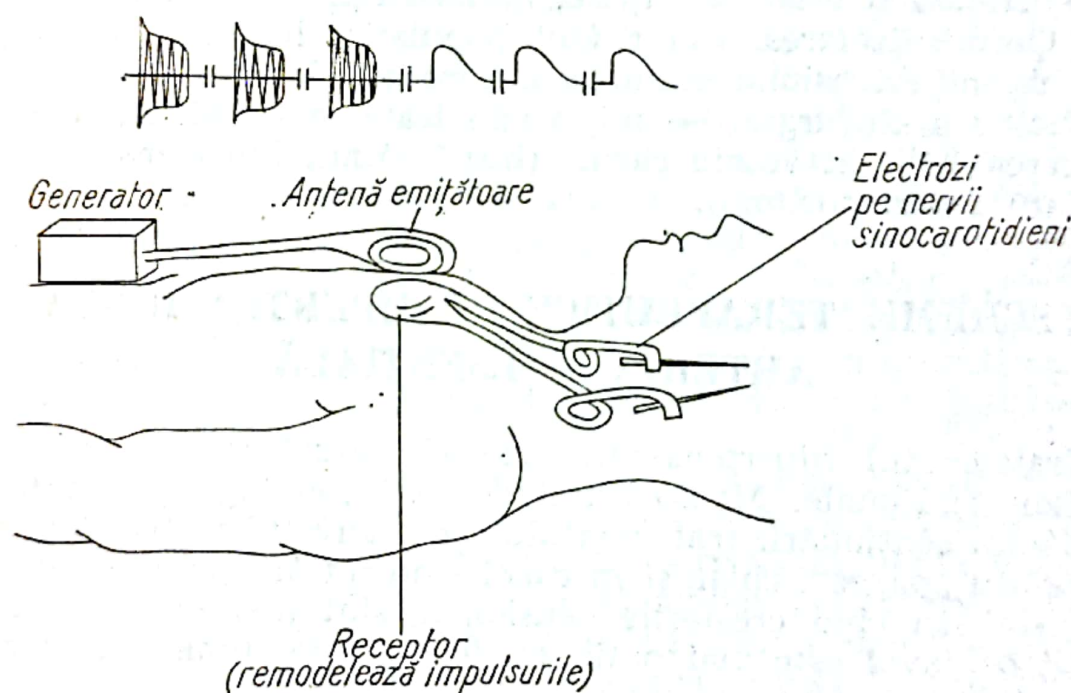


Fig. 58. — Modul de funcționare a unui stimulator sinocarotidian (după Dunning și colab.).

Procedeul se bazează pe principiile fiziologiei sinusului carotidian, stabilite încă de Hering, și anume că stimularea receptorilor nervoși ai acestei zone se însoțește de hipotensiune și bradicardie. În esență, este vorba de un mijloc de tratament care realizează indirect inhibiție simpatică centrală, cu efect de tip β -blocadă la nivelul cor-

dului și α -blocadă la nivelul arteriolelor. Efectul hipotensiv se realizează, pe de o parte, prin diminuarea debitului cardiac prin inotropism și cronotropism negativ și, pe de altă parte, prin vasodilatație cu scăderea rezistenței periferice. Nu se produce hipotensiune ortostatică (44). Fluxul sanguin renal se menține, cu scăderea rezistenței vasculare renale; de asemenea, se ajunge la scăderea valorilor reninice plasmatică (45).

S-au impus stimulatoarele cu transmitere radio, externe, reglabile între 20 și 80 de impulsuri/min. Un receptor subcutanat preia impulsurile, le modifică și le transmite electrozilor implantați bilateral la nivelul nervilor sinusurilor carotidiene. Metoda este eficientă, putînd normaliza sau reduce valorile tensionale ale celor cu hipertensiune severă care nu răspund la medicația hipotensivă sau care nu o tolerează. De asemenea, prin această metodă, în asociere cu tratamentul medicamentos, pot fi controlate valorile tensionale la cei cu hipertensiune refractară.

Pe măsura restrîngerii indicației tratamentului chirurgical în hipertensiunea arterială esențială, îmbunătățirea tehnicilor diagnostice a permis izolarea, din rîndul populației hipertensive, a unor forme de hipertensiune secundară, care au devenit un nou cîmp de aplicare a chirurgiei — mijloc de tratament radical, urmat de vindecarea bolii în aceste cazuri (boală Conn, hipertensiune renovasculară, feocromocitom).

SCHEME TERAPEUTICE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

Tratamentul hipertensiunii arteriale urmărește normalizarea valorilor tensionale. Medicul trebuie să-l convingă pe bolnav de necesitatea continuării tratamentului pe tot restul vieții, fără întrerupere sau „pauze”, chiar și în cazul cînd nu ar mai prezenta vreo tulburare sau cînd creșterile tensionale sînt mai mici; în aceste situații bolnavul este mai puțin înclinat, să se supună unui regim terapeutic permanent.

Bolnavului trebuie să i se explice argumentat, făcîndu-l să înțeleagă că tratamentul hipertensiunii arteriale necomplicate este un tratament de ambulatoriu. Reducerea valorilor tensionale în cursul unei internări spitalicești, cu sau fără medicație, nu înseamnă nimic, dacă bolnavul nu este dispensarizat, urmărit în activitatea sa zilnică normală și astfel menținut, pe cît posibil, într-un regim tensional normal. La începutul tratamentului, bolnavul trebuie văzut cel puțin odată pe săptămîină pentru titrarea efectului medicației

hipotensive și pentru surprinderea efectelor secundare nedorite. După stabilizarea cifrelor tensionale la nivelul dorit, se va revedea bolnavul, într-o primă perioadă la 2 săptămâni, pe urmă lunar și, eventual, mai târziu, la 2—3 luni.

În ceea ce privește regimul de viață, vor fi contraindicate eforturile fizice mari, cu permisiunea însă a celor de tip mijlociu care nu influențează negativ evoluția bolii. În cadrul regimului alimentar se recomandă evitarea alimentelor excesiv de sărate și adăugarea sării la mîncarea gătită normal. Se va interzice alimentele conservate cu sare (pește sărat, brînză sărată, murături, pastramă, conserve sărate etc.).

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE NECOMPLICATE

În formele de hipertensiune moderată, cu o minimă sub 110 mm Hg și peste 90 mm Hg, se va introduce ca prim medicament un diuretic tiazidic de tipul hidroclorotiazidei, în doze de 75—100 mg/zi. Tratamentul se va face zilnic, cu controlul potasemiei. În cazul hipopotasemiei, se va adăuga clorură de potasiu (3 g/zi), în pulbere sau, mai bine, în soluție; eventual, diureticul va fi înlocuit sau asociat cu spiro lactonă sau triamteren. În majoritatea acestor forme, tratamentul diuretic singur este suficient pentru normalizarea valorilor tensionale. În caz contrar, se va asocia propranolol, în doze de 80—160 mg/zi; dacă acesta este contraindicat (astm bronșic, insuficiență cardiacă), se poate utiliza reserpina (în doze progresive de la 0,25 la 1 mg) sau α -metil-DOPA (0,25—3 g/zi).

În cazul unor afecțiuni asociate — cum ar fi guta sau diabetul — care interzic utilizarea tiazidicelor —, se poate utiliza clortalidonul sau furosemidul (40—80 mg/zi) sau numai spiro lactona (150—200 mg/zi).

În formele medii, cu valori ale presiunii diastolice între 110 și 125 mm Hg, se va aplica schema terapeutică de mai sus, la care se va adăuga hidralazina, în doze progresive de la 100 la 400 mg/zi, sau un alt vasodilatator de tipul guanidinei sau minoxidilului. În cazul utilizării unui vasodilatator, se va ține seama de faptul că unul dintre medicamentele tripletei terapeutice să fie propranololul sau reserpina — pentru reducerea efectelor tahicardizante ale primului. O alternativă pentru hidralazină ar putea fi clonidina, în doze de 300—600 μ g/zi.

În cazul hipertensiunilor severe, cu minima peste 125 mm Hg, cu modificări de gradul III ale fundului de ochi, se va utiliza un diuretic tiazidic, furosemidul sau acidul etacrinic, în doze de 100—200 mg/zi —, în asociere cu guanetidina, în doze progresive de la 10 la 100 mg, zilnic, sau cu hidralazina, în doze de

100—400 mg/zi, și cu propranololul, în doze de 80—160 mg/zi. O altă alternativă constă în utilizarea pargilinei în locul guanetidinei, în doze inițiale de 25 mg/zi, cu suplimentări progresive de 10 mg până la obținerea efectului dorit. Se vor exclude din alimentație alimentele bogate în tiramină, ca: brânzeturi fermentate, vinuri negre, ficat de pasăre, pește conservat (heringi).

Nu este recomandabilă asocierea pargilinei cu α -metil-DOPA, din cauza pericolului hipertensiunii paroxistice.

În general, chiar și hipertensiunile severe pot fi astăzi controlate bine terapeutic, asociind un diuretic cu propranololul și cu un vasodilatator.

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE COMPLICATE

În hipertensiunea esențială cu insuficiență cardiacă, nu este suficientă numai normalizarea valorilor tensionale. Este dovedit faptul că, în hipertensiune, miocardul funcționează în condiții de consum crescut de oxigen și de performanță diminuată, chiar fără existența semnelor de insuficiență cardiacă clinic manifestă. De aceea, întotdeauna trebuie asociat tratamentul digitalic. Pe lângă tonicardice se vor administra diuretice, α -metil-DOPA sau clonidină, clorură de potasiu sau spiro lactonă — eventual guanetidină.

În edemul pulmonar acut, la un hipertensiv, se va administra furosemid 40—80 mg intravenos, morfină 1—2 cg subcutanat, un tonicardiac injectabil intravenos, ca lanatosid C 0,04 mg sau strofantină 1/4 mg, clonidină 150—300 μ g intramuscular, reserpină 1—5 mg intramuscular sau un ganglioblocant ca pentoliniul sau trimetafanul. Se vor administra lent, intravenos, 10 mg pentolinu, sub controlul tensiunii, în volum de 20 sau 50 ml sau, mai bine, în perfuzie lentă, în soluție de 0,04—0,20 g‰. Trimetafanul se va administra în perfuzie intravenoasă, în soluție de 1 g‰. Perfuzia se va titra după răspunsul tensional.

Se vor evita vasodilatatoarele în hipertensiunile cu insuficiență coronariană. În absența fenomenelor de insuficiență cardiacă, pot fi utilizate clonidina, guanetidina, propranololul (tabelul XVIII).

În hipertensiunea esențială cu insuficiență renală se vor utiliza furosemidul (160—240 mg/zi) sau acidul etacrinic (250 mg/zi), în asociere cu α -metil-DOPA, clonidina, hidralazina. Se va evita guanetidina, care scade filtrarea renală. Creșterea moderată a azotemiei nu trebuie să ducă la oprirea tratamentului hipotensiv, nici la reducerea dozelor pentru menținerea unei presiuni de perfuzie suficiente. Observații recente arată că după o perioadă de 4—6 săptămâni de regim normotensional, fenomenele de insuficiență renală

Tabelul XVIII

**Medicamente utilizate în tratamentul urgențelor hipertensive
(după Gifford)**

Felul urgenței	Medicamente preferate	Medicamente de evitat sau de utilizat cu multă prudență
Encefalopatie hipertensivă	Nitroprusiat de sodiu Diazoxid Pentolinu Trimetafan	Rezerpină α -metil-DOPA
Hipertensiunea severă din glomerulonefrita acută sau cronică	Hidralazină α -metil-DOPA Nitroprusiat de sodiu	
Eclampsie și preeclampsie	Hidralazină Rezerpină α -metil-DOPA	Pentolinu Trimetafan
Insuficiență ventriculară stângă acută hipertensivă	Pentolinu Trimetafan	Hidralazină
Insuficiență coronariană acută	Rezerpină α -metil-DOPA	Hidralazină Nitroprusiat de sodiu
Hemoragie cerebrală sau subarahnoidală	Pentolinu Trimetafan Hidralazină	Diazoxid Rezerpină α -metil-DOPA
Hipertensiune malignă	Nitroprusiat de sodiu Diazoxid Pentolinu Trimetafan Hidralazină	
Feocromocitom sau hipertensiune paroxistică după inhibitori MAO	Nitroprusiat de sodiu Fentolamină Nitroprusiat de sodiu	Toate celelalte
Anevrism disecant de aortă	Pentolinu Trimetafan	Hidralazină

au tendința de a se ameliora. Se vorbește de eventuala vindecare a arteriolitei necrozante, care se produce ca rezultat al unui regim tensional crescut. În creșteri mari ale retenției azotate, unii autori recomandă dializa extrarenală în locul opririi tratamentului hipotensiv (46).

În hipertensiunea complicată cu hemoragie cerebrală sau meningiană, se va încerca reducerea valorilor tensionale mari prin administrarea de hipotensive parenterale, dar cu prudență. Unii au pus la îndoială indicația reducerii valorilor tensionale în această situație, din cauza spasmului arterial din jurul regiunii hemoragice. În aceste condiții, reducerea tensională ar putea înrăutăți și mai mult perfuzia

zonei respective. Se pot utiliza pentoliniul și trimetafanul în perfuzie controlată — avînd avantajul posibilității sistării imediate a administrării drogului —, hidralazina, intramuscular, în doze de 10—50 mg sau nitroprusiatul de sodiu. Tratamentul se întrerupe în cazul agravării fenomenelor de deficit neurologic. Înaintea tentativei de reducere a tensiunii arteriale, diagnosticul diferențial cu ramolismul prin tromboză cerebrală trebuie să fie sigur, deoarece în această a doua condiție ischemia va agrava deficitul neurologic.

În hipertensiunea care însoțește iminența de infarct sau chiar infarctul — probabil rezultat al anxietății —, se preferă reserpina, intramuscular (1—5 mg), avînd o acțiune de reducere gradată a tensiunii, cu efect de sedare centrală.

Recent s-a propus să se trateze anevrismul disecant al aortei prin reducerea cifrelor tensionale. Se pare că supraviețuirea este mai mare cînd se aplică tratamentul medical decît atunci cînd se recurge la cel chirurgical. Se utilizează trimetafanul, intravenos, reserpina, intramuscular, guanetidina și propranololul, oral, pentru a menține valorile sistolice între 100 și 120 mm Hg și a reduce inotropismul miocardic, pentru a diminua efectele de clivare a peretelui aortic de tensiunea crescută a sîngelui.

În encefalopatia hipertensivă se va utiliza diazoxidul, în doze de 300—600 mg administrate intravenos, rapid (15 secunde) — fiind rapid legat și inactivat de proteinele plasmatice —, nitroprusiatul de sodiu, pentoliniul sau trimetafanul, în perfuzie intravenoasă (vezi tabelul XVIII). Tensiunea diastolică se va menține sub 100 mm Hg. Diazoxidul se va administra repetat, ori de cîte ori va fi nevoie pentru a realiza hipotensiunea dorită. Debitul urinar se va menține peste 1,5 l/min. prin asocierea furosemidului, intravenos, în doze de 160—200 mg/zi, în 2 prize. Administrarea diazoxidului poate fi întreruptă atunci cînd o doză de 300 mg a menținut tensiunea diastolică sub 100 mm Hg, moment în care se trece la administrarea hipotensivelor orale, în asociere cu 80 mg furosemid *per os*. O altă alternativă, mai puțin eficientă însă, este utilizarea intravenoasă a furosemidului, asociat cu reserpina intramuscular 5 mg sau cu α -metil-DOPA 250—500 mg, intravenos, în 100 ml soluție de glucoză 5% timp de 30—60 de secunde și/sau clonidină 150—1 000 γ intramuscular.

În hipertensiunea arterială malignă realizarea unui regim normotensional are o importanță vitală. Este cunoscut prognosticul grav al acestor forme și se pare că menținerea unui regim tensional normal ar permite vindecarea leziunilor de arteriolită necrotică, cu ameliorarea funcțiilor renale. S-au observat și ameliorări ale leziunilor

fundului de ochi după tratament hipotensiv susținut. Tratamentul se poate face cu diazoxid timp de 2—3 săptămîni, asociat cu furosemid în doze mari (160—240 mg, *per os* sau intravenos), după care se va trece la o medicație orală cu hidralazină sau clonidină și α -metil-DOPA, eventual guanetidină sau propranolol continuînd însă administrarea de furosemid. Hipotensiunea realizată în prima perioadă cu diazoxid se pare că sensibilizează bolnavul la acțiunea hipotensivelor orale. Agravarea fenomenelor de insuficiență renală nu ar reprezenta o contraindicație pentru continuarea tratamentului hipotensiv susținut, dar acest aspect evolutiv este desigur valabil în condițiile posibilității efectuării dializei extrarenale. Agravarea fenomenelor de insuficiență renală pare a fi tranzitorie, cu ameliorarea acestora după cîteva luni de tratament (46). În unele cazuri de rezistență la tratamentul medical se poate lua în considerare utilitatea implantării unui stimulator al sinusului carotidian.

INFLUENȚA TRATAMENTULUI ASUPRA PROGNOSTICULUI HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE

Deși studiile prospective efectuate în serii mari, pe timp îndelungat și sub control, privind eficiența tratamentului hipotensor susținut sînt încă puține, se poate afirma, cu certitudine, că tratamentul hipotensiv modern influențează evident prognosticul și evoluția bolii în sens favorabil (Tabelul XIX).

Primele comunicări privind efectul salutar al tratamentului în hipertensiunea arterială au apărut în jurul anului 1960. Astfel, în 1964, Hamilton, Thompson și Wisniewski (47), pe un grup de 61 de bolnavi urmăriți timp de 8 ani, din care jumătate tratați cu medicație activă și jumătate cu placebo, arată apariția complicațiilor la 5 în primul grup și la 16 în cel de-al doilea (circa 50%). Bolnavii aveau tensiunea diastolică medie de 110 mm Hg sau mai mare. Complicațiile cele mai frecvente au fost accidentele vasculare cerebrale.

În 1966, Wolf și Lindeman, pe 87 de bolnavi cu hipertensiune moderată, urmăriți 2 ani, înregistrează complicații la 31 de bolnavi din grupul de control, față de 12 din grupul tratat (48).

În studiul publicat în 1967, aparținînd grupului de la „Veterans Administration” (49), care a cuprins un număr de 143 de bolnavi urmăriți un timp mediu de 20 de luni și randomizați într-un grup de control și unul cu medicație activă, cu valori diastolice între 115 și 129 mmHg, s-au înregistrat în grupul de control 4 decese prin complicații cardiovasculare, raportate la nici unul în grupul tratat,

Tabelul XIX

**Cauze de deces la bolnavii cu hipertensiune malignă netratați și tratați
(după Moyer și Kim)**

Autori	Cauze de deces				
	Uremie (%)	Insuficiență cardiacă (%)	Accidente vasculare cerebrale (%)	Boală coronariană (%)	Altele (%)
<i>Bolnavi netratați</i>					
Smith, Odel și Kernohan	59	21	16	1	3
Kincaid-Smith, McMichael, Murphy	65	13	20	1	1
Milliez și colab.	67	—	26	—	7
Moyer și colab.	65	12	23	—	—
<i>Bolnavi tratați</i>					
Dustan și colab.	42	—	25	14	19
Harrington, Kincaid-Smith, McMichael	54	6	24	2	14
Mohler, Freis	29	—	33	27	11
Farmer, Gifford, Hines	28	4	40	9	19
Björk și colab.	43	5	36	11	5

și un număr de 27 de complicații cardiovasculare în grupul de control, raportate la unul în grupul tratat.

Într-o comunicare ulterioară (50), publicată în 1970, același grup de la „Veterans Administration“, — pe un lot de 380 de bolnavi de data aceasta cu hipertensiune diastolică moderată, între 90 și 114 mm Hg, urmăriți pe o perioadă de cca. 3,3 ani — constată 19 decese prin cauze cardiovasculare la grupul de control, față de 8

Tabelul XX

**Efectul tratamentului asupra complicațiilor în hipertensiunea arterială esențială
(după Freis)**

Autor	Nr. bolnavi	Presiunea diastolică	Complicații	
			Grup de control	Grup tratat
Hamilton, Thompson, Wisniewski, 1964	61	110+	16	5
Wolff și Lindeman, 1966	87	110+	31	12
Veterans Administration, 1967	143	115+	27	1
Veteran Administration, 1970	380	90—114	56	22

în grupul tratat, cu 56 de complicații majore în grupul de control, față de 22 de complicații majore în grupul tratat. Cea mai frecventă cauză de mortalitate au constituit-o complicațiile coronariene, cu 11 decese în grupul de control, față de 6 în grupul tratat. Cea mai frecventă complicație o reprezintă accidentele vasculare cerebrale, cu 20 de cazuri în grupul de control, față de 5 în grupul tratat. Riscul de a dezvolta o complicație cardiovasculară în timp de 5 ani a fost redus de la 55%, în grupul de control, la 18% în grupul tratat, pe seama reducerii incidenței insuficienței cardiace. Această constatare este interesantă, prin faptul că s-au emis unele păreri că tratamentul hipotensiv ar reduce numai complicațiile hipertensive legate direct de prezența unui regim tensional crescut în circulația sistemică, dar nu ar influența morbiditatea și mortalitatea prin ateroscleroză asociată bolii hipertensive. Tratamentul influențează prognosticul la toate grupele de vîrstă. De asemenea, tratamentul pare că influențează în mod special prognosticul în mod favorabil la acei bolnavi, care, la luarea în observație, prezentau semne clinice, electrice, radiologice și de laborator de leziune cardiovasculară. În legătură cu valorile tensionale, pentru cei cu valori ale tensiunii diastolice între 90 și 104 mm Hg, diferența de incidență a complicațiilor între cele 2 grupe nu a fost semnificativă, cu toate că și aici se remarcă o tendință la semnificația statistică, dar aceasta a fost semnificativă pentru valori ale tensiunii diastolice între 105 și 114 mm Hg. Într-o comunicare și mai recentă a aceluiași grup, în care s-a luat în studiu influența tratamentului asupra bolnavilor care prezentau de la început semne de afectare cardiacă, nervoasă sau renală, se remarcă o eficiență mai mare a acestuia la bolnavii tratați, comparativ cu cei fără tratament (51) și cu cei fără complicații, în sensul reducerii incidenței fenomenelor morbide legate de visceralizare (fig. 59, 60). Din studiul de la Rochester-Minnesota (52), a reieșit că bolnavii cu hipertensiune moderată sau ușoară și miocardopatie ischemică au prezentat o mortalitate mai ridicată decît normotensivii cu miocardopatie ischemică. Tratamentul antihipertensiv reduce mortalitatea prin insuficiență cardiacă, infarct miocardic și morți subite.

Întrucît nu există încă dovezi că tratamentul hipotensiv poate face să regreseze ateroscleroza, probabil că efectele salutare ale tratamentului se datoresc, cel puțin în parte, îmbunătățirii performanței cardiace și a circulației coronariene prin reducerea efectelor mecanice ale hipertensiunii asupra cordului; după cum se știe, reducerea presiunii intraparietale reduce consumul de oxigen miocardic. De asemenea, este posibil ca tratamentul hipotensiv să reducă frecvența trombozei coronariene.

Într-un studiu al lui Smirk, se demonstrează utilitatea tratamentului hipotensiv, chiar la valori moderat crescute ale cifrelor tensiionale. Autorul înregistrează la 5 ani o mortalitate semnificativ mai scăzută, atât la femei, cât și la bărbați, cu valori ale tensiunii diastolice chiar între 90 și 109 mm Hg. În cercetări anterioare, același autor a arătat, pe serii mai mici, scăderea semnificativă a numărului

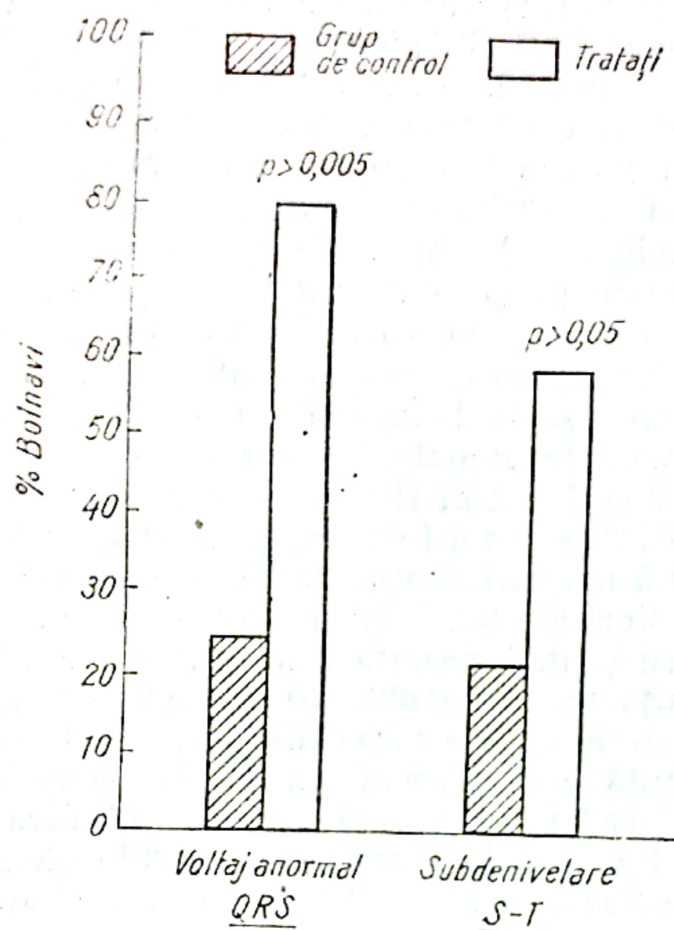


Fig. 59. — Incidența modificărilor ECG la hipertensivii tratați, comparativ cu grupul de control (după Poblete și colab.).

accidentelor vasculare cerebrale la grupul tratat, ca și incidența diminuată a recidivelor, în cazul celor ce au avut un prim accident vascular cerebral după ce au fost menținuți sub tratament hipotensiv (53).

În ce privește influența tratamentului hipotensiv asupra mortalității în hipertensiunea malignă, datele sînt și mai concludente. Dacă în statistici mai vechi, cu bolnavi netratați, mortalitatea la 5 ani a acestor bolnavi era invariabil de 99% comunicările mai recente privind bolnavii supuși unui tratament intensiv, arată o mortalitate

la 5 ani între 50 și 78%, iar la 1 an, între 24 și 50% (54, 55). Prognosticul este dependent de intensitatea leziunilor renale și de eficacitatea tratamentului hipotensiv.

Încă din 1958, Moyer și colab. (56) demonstau că tratamentul cu ganglioblocante oprea evoluția detrimentală a funcțiilor renale la hipertensivi. În lumina observațiilor mai recente, chiar agravarea

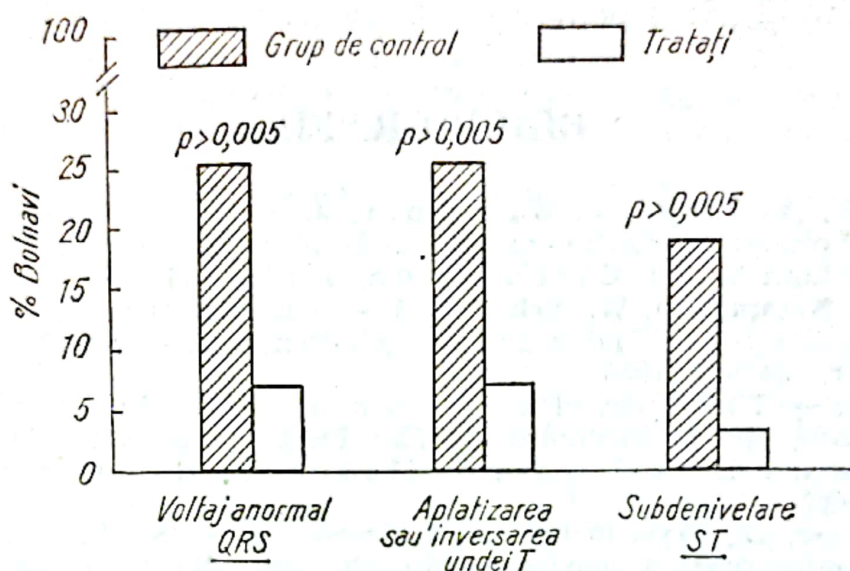


Fig. 60. — Normalizarea modificărilor QRS și ST la hipertensivii tratați, comparativ cu grupul de control, în perioada de urmărire (după Poblete și colab.).

fenomenelor de insuficiență renală în urma tratamentului hipotensiv este tranzitorie, fiind urmată, la un interval de câteva luni, de o netă ameliorare, în această perioadă producându-se o vindecare a fenomenelor de arteriolită necrotică (46). O altă influență a tratamentului se referă la modificarea frecvenței cauzelor de mortalitate (vezi tabelul XVI). Dacă în perioada anterioară existenței hipotensivelor cauzele de deces al hipertensivilor, după frecvență, erau în ordine uremia, accidentul vascular cerebral și insuficiența cardiacă (53), statisticile mai noi evidențiază, la bolnavii tratați, reducerea spectaculară a frecvenței insuficienței cardiace și a accidentelor vasculare cerebrale, cu creșterea la fel de spectaculară însă a deceselor prin afecțiuni coronariene (54, 55, 57). Una dintre problemele tratamentului hipertensiunii rămâne aceea a momentului când acesta este început, în sensul instituirii sale cât mai precoce, în scopul prevenirii instalării leziunilor ateromatoase coronariene.

Necesitatea depistării precoce a hipertensivilor, a individualizării etiologice a bolii, instituirii unui tratament eficient pentru normalizarea, pe cât posibil, a cifrelor tensionale — indiferent dacă avem de-a face cu forme moderate sau severe ale bolii —, a dispensarizării adecvate a bolnavilor, a tratamentului celorlalți factori de risc asociați, a continuării neîntrerupte a tratamentului pe toată durata vieții reprezintă un imperativ a cărui importanță a fost demonstrată.

Utilitatea aplicării acestor măsuri este evidentă atât pentru societate în ansamblu, cât și pentru soarta fiecărui bolnav.

BIBLIOGRAFIE

1. Brown, W. jr., Brown, F. K., Krisnaw, J. — Exchangeable Sodium and Blood Volume in Normotensive and Hypertensive Humans on High and Low Sodium Intake, *Circulation*, 43:508, 1971.
2. Sarre, H., Kampmann, W., Schmidt, S. — Lebensaussichten von essentiellen Hypertonikern bei jahrelang eingehaltener „salzfreier“ Diät, *Klin. Wschr.*, 34:509, 1956.
3. Moyer, M. — The Effect of a High Salt Intake on the Treatment of Hypertension, In: "Hypertension: The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease" (sub red. Moyer, J. H.), W. B. Saunders, & Philadelphia, 1959.
4. Aleksandrow, D., Wyszacka, W., Gajewski, J. — Studies on Mechanism of Hypertensive Action of Chlorothiazide, *New. Engl. J. Med.*, 260:51, 1959.
5. Finnerty, F. A., Davidov, M., Kakaviatos, N. — Relation of Sodium Balance to Arterial Pressure During Drug-induced Saluresis, *Circulation*, 37:115, 1968.
6. Gifford, R. W., Mattox, V. R., Orvis, A. L., Mathieson, D. R., Mason, H. L. — Effect of Thiazide Diuretics on Plasma Volume, Body Electrolytes and Excretion of Aldosterone of Hypertensive Patients, *Circulation*, 22:755, 1960.
7. Martz, D. P. — Zum Mechanismus einer akuten antihypertensiven Wirkung durch pharmakologischen Natrium Entzug, *Klin. Wschr.*, 48:187, 1970.
8. Tarazi, R. C., Dustan, H. P., Frohlich, E. D. — Long-term Thiazide Therapy in Essential Hypertension, *Circulation*, 41:709, 1970.
9. Daniel, E. E., Nash, C. W. — The Effects of Diuretic and Non-Diuretic Benzothiadiazine and of Structurally Related Diuretic Drugs on Active Ion Transport and Contractility in Smooth Muscles, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 158:139, 1965.
10. Tarazi, R. C. — Diuretic Drugs: Mechanisms of Antihypertensive Action. In: "Hypertension: Mechanisms and Management" (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
11. Onesti, G., Kim, K., Schwartz, A., Ramirez, O., Brest, A. N., Swartz, C. — Vascular Factors in Renal Hypertension, *Proc. IV. International Congress of Nephrology, Stockholm*, 22—27.VI.1969, p. 308.
12. Jackson, E., Duff, R. S. — Effect of Chlorothiazide on Noradrenaline Vasoconstriction in Man, *Clin. Sci.*, 24:23, 1963.



13. Mendlowitz, M., Naftchi, N., Sitlow, S. E., Weinreb, H. L., Wolf, R. L. — The Effect of Chlorothiazide and its Congeners on The Digital Circulation in Normotensive Subjects and in Patients with Essential Hypertension, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 88:964, 1960.
14. Moldovan, T., Idu, S. M., Anastasiu, R., Mihai, N. — Muscle and Red Cell Electrolytes in Essential Hypertension; Correlation with Digital Vascular Reactivity; the Effects of Hydrochlorothiazide, *Z. Kreisl. Forsch.*, 61:357, 1972.
15. De Champlain, J. — The Influence of Sodium on The Sympathetic System in Relation to Experimental Hypertension. In: "Hypertension: Mechanisms and Management" (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
16. Friedman, S. M., Jamieson, J. D., Friedman, C. L. — Sodium Gradient, Smooth Muscle Tone and Blood Pressure Regulation, *Circulat. Res.*, 7:44, 1959.
17. Moldovan, T., Idu, S. M., Caroli, T., Anastasiu, R., Mihai, N. — Hydro-electrolytical Content and Concentration of Striated Muscle in Essential Hypertensives as Compared with Normotensive, *Z. Kreisl. Forsch.*, 61:357, 1972.
18. Edmonds, C. J., Jasani, B. M. — Total Body Potassium Changes with Prolonged Diuretic Therapy, *Amer. Heart. J.*, 85:569, 1973.
19. Kaplan, N. M. — Hypokalemia in The Hypertensive Patient with Observations on the Incidence of Primary Aldosteronism, *Ann. Intern. Med.*, 66:1079, 1967.
20. Atkins, L. L. — Long-term Use of Furosemide Alone in Hypertension. In: "Hypertension: Mechanisms and Management" (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
21. Winer, B. M., Lubbe, M. F., Colton, T. — Antihypertensive Actions of Diuretics: Comparative Study of an Aldosterone Antagonist, a Thiazide, Alone and Together, *J. Amer. med. Ass.*, 204:775, 1968.
22. Beevers, D. G., Brown, J. J., Ferris, J. B., Fraser, R., Lever, A. F., Robertson, J. I. S. — The Use of Spirolactone in the Treatment of Hypertension Associated with Mineralocorticoid Excess, *Amer. Heart. J.*, 86:404, 1973.
23. Crane, M. S., Harris, J. J., Johns, V. J. — Hyporeninemic Hypertension, *Amer. J. Med.*, 52:457, 1972.
24. Melby, J. C., Dale, S. L., Srekin, R. J., Gaunt, R., Wilson, T. E. — 18-Hydroxy-11-deoxycorticosterone (18-HO-DOC) Secretion in Experimental and Human Hypertension. In: "Hypertension: Mechanisms and Management" (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
25. Onesti, G., Kim, K. E., Swartz, C., Moyer, J. H. — Hemodynamic Effects of Antihypertensive Agents. In: "Hypertension: Mechanisms and Management" (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
26. Gaffney, T. E., Privitera, P. J., Mohammed, S. — The Multiple Sites of Action of Methyldopa. In: "Hypertension: Mechanisms and Management" (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
27. Onesti, G., Brest, A. N., Novack, P., Kasparian, H., Moyer, J. H. — Pharmacodynamic Effects of Alpha-methyl DOPA in Hypertensive Subjects, *Amer. Heart J.*, 67:32, 1964.

28. Dollery, C. T., Bulpitt, C. J. — Alpha-methyl-DOPA in the Treatment of Hypertension: Long-term Experience. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
29. Brest, A. N., Onesti, G., Heider, C. H., Seller, R. H., Moyer, J. H. — Comparative Effectiveness of Pargyline as an Antihypertensive Agent, *Amer. Heart J.*, 68:621, 1965.
30. Gifford, R. W., jr. — Bethanidine Sulfate in Hypertension, *J. Amer. med. Ass.*, 901:224, 1965.
31. Koninger, W. — Über den Wirkungsmechanismus einer neuen antihypertensiven Substanz mit Imidazolin Struktur, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 258:48, 1967.
32. Schwartz, A. B., Kim, K. E., Swartz, C., Onesti, G. — Cardiac and Renal Hemodynamic Effects of Clonidine. In: „Hypertension: Mechanisms Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
33. Patterson, J. W., Dollery, C. T. — Effect of Propranolol in Mild Hypertension, *Lancet*, II:1148, 1966.
34. Lydtin, H., Kusus, T., Daniel, W., Schierl, W., Ackenheil, M., Kempter, H., Lohmöller, G., Niklas, M., Walter, I. — Propranolol Therapy in Essential Hypertension, *Amer. Heart J.*, 83:589, 1972.
35. Zacharias, F. J., Cowen, K. J., Presit, J., Vickers, J., Wall, B. G. — Propranolol in Hypertension: A Study of Longterm Therapy, 1964—1970 *Amer. Heart J.*, 83:755, 1972.
36. Frohlich, E. D., Tarazi, R. C., Dustan, H. P., Page, I. H. — The Paradox of Beta-adrenergic Blockade in Hypertension, *Circulation*, 37:417, 1968.
37. Tarazi, R. C. — Long term Hemodynamic Effects of Beta-adrenergic Blockade in Hypertension. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, O., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
38. Bühler, F. R., Baer, L., Vaughan, E. D., Brunner, H. R., Laragh, J. H. — Inhibition of Renin Secretion by Propranolol: A Specific Treatment for Renal Hypertension? *J. clin. Invest.*, 51:172, 1972.
39. Schroeder, H. A. — The Pharmacology of Hydralazine. In: „Hypertensive Disease“ (sub red. Moyer, J. H.), W. B. Saunders & Philadelphia, 1959.
40. Hammer, J., Ulrych, M., Freis, E. D. — Hemodynamic and Therapeutic Effects of Guancidine in Hypertension, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12:78, 1971.
41. Chidsey, C. A., Gottlieb, T. B., Pluss, R. G., Orcutt, J. C., Weil, J. W. — The Use of Vasodilators and Beta-adrenergic Blockade in Hypertension. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. K.), Grune & Stratton, New York, 1973.
42. Wolfer, H. J., Schneider, K. W., Hochrein, H. — Klinische und hämodynamische Untersuchungen über eine neue antihypertensive Substanz aus der Thiazidreihe ohne diuretische Wirkung, *Arzneimittel Forsch.*, 13:748, 1963.
43. Gifford, R. W. — Treatment of Hypertensive Emergencies. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
44. Brest, A. N., Wiener, L., Bacharach, B. — Carotid Sinus Nerve Stimulation in the Treatment of Hypertension. In: „Clinical Application of Carotid Sinus Nerve Stimulation in Hypertension, 2—3.IX.1971, Inc., Amsterdam Medtronic.

45. Onesti, G., Schwartz, A. B., Slifkin, R., Greco, J., Bazzato, G., Bower, R. — Renal Effects of Carotid Sinus Nerve Stimulation: A Preliminary Report. In: „Clinical Application of Carotid Sinus Nerve Stimulation in Hypertension, 2—3.IX.1971, Medtronic Inc., Amsterdam.
46. Schwartz, A. M. — Malignant Hypertension Associated with Renal Insufficiency. In: „Hypertension: Mechanisms and Management“ (sub red. Onesti, G., Kim, K. E., Moyer, J. H.), Grune & Stratton, New York, 1973.
47. Hamilton, M., Thompson, E. N., Wisniewski, T. K. M. — The Role of Blood Pressure Control in Preventing Complications of Hypertension, *Lancet*, 1:235, 1964.
48. Wolf, F. W., Lindeman, R. D. — Effects of Treatment of Hypertension, Results of a Controlled Study, *J. chron. Dis.*, 19:227, 1966.
49. *** — Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effect of Treatment on Morbidity and Mortality. Results in Patients with Diastolic Blood Pressures Averaging 115 Through 129 mm Hg, *J. Amer. med. Ass.*, 202:1 028, 1967.
50. *** — Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: II Results in Patients with Diastolic Blood Pressure Averaging 90 through 114 mm Hg, *J. Amer. med. Ass.*, 213:1 143, 1970.
51. *** — Veterans Administration Study Group on Antihypertensive Agents Effects of Treatment on Morbidity in Hypertension III. Influence of Age, Diastolic Pressure and Prior Cardiovascular Disease; Further Analysis of Side Effects., *Circulation*, 45:991, 1972.
52. Oxman, H. A., Connolly, D. C., Elveback, L. R., Nobrega, F. T., Titus, J. L., Kurland, L. T. — The Effect of Treatment of Hypertension on Prognosis in Patients with Clinical Ischemic Heart Disease, *Circulation*, 46 (suppl. II), 111—104, 1972.
53. Smirk, F. H. — The Prognosis of Untreated and of Treated Hypertension and Advantages of Early Treatment, *Amer. Heart J.*, 83:825, 1972.
54. Björk, S., Sannerstedt, R., Angervall, G., Hood, B. — Treatment and Prognosis in Malignant Hypertension. Clinical Followup Study of 92 Patients. An Modern Medical Treatment, *Acta med. scand.*, 166:175, 1970.
55. Farmer, R. G., Gifford, R. W. jr., Hines, E. A. — Effect of Medical Treatment of Severe Hypertension a Follow-up Study of 61 Patients with Grade 3 and Grade 4 Hypertension, *Arch. Intern. Med.*, 112:118, 1963.
56. Moyer, J. H., Heider, C., Pevey, K., Ford, R. V. — The Effect of Treatment on the Vascular Deterioration Associated with Hypertension with Particular Emphasis on Renal Function, *Amer. J. Med.*, 24:177, 1958.
57. Hodge, J. V., Smirk, F. H. — The Effect of Drug Treatment of Hypertension on the Distribution of Deaths from Various Causes. A Study of 172 Deaths among Hypertensive Patients in the Years 1959 to 1964 Inclusive, *Amer. Heart. J.*, 73:441, 1967.



BIBLIOGRAFIE GENERALĂ

În afara datelor bibliografice menționate la fiecare capitol, s-au mai folosit ca surse generale de informație următoarele tratate și monografii :

- Best, C. H., Taylor, N. B.** — Bazele fiziologice ale practicii medicale (trad.), Ed. medicală, București, 1958.
- Heilmeyer, L.** (sub red.) — Fiziopatologie specială (trad.), Ed. medicală, București, 1968.
- Iliescu, C. C., Drăghici, D.** — Hipertensiunea arterială, Ed. medicală, București, 1966.
- Ion, C.** — Bolile renale bilaterale, Ed. medicală, București, 1972.
- Küchmeister, H.** — Diagnostic funcțional clinic (trad.), Ed. medicală, București, 1973.
- Mihăilescu, V. V.** — Hipertensiunea arterială, Ed. medicală, București, 1966.
- Milcu, St. M.** — Endocrinologie clinică, Ed. medicală, București, 1967.
- Negoiță, C. I.** — Hipertensiunea arterială secundară, Ed. Junimea, Iași, 1975.
- Ruch, T. C., Fulton, J.** — Fiziologie medicală și biofizică (trad.) Ed. medicală, București, 1963.
- Theodorescu, B., Păunescu, C.** (sub red.) — Cardiologie, Ed. medicală, București, 1963.
- Ursea, N., Ionescu-Tirgoviște, C.** — Hipertensiunea arterială de origine renală, Ed. medicală, București, 1971.

Redactor de carte: Dr. AL. MINCU
Tehnoredactor: VIOLANDA LEORDEANU

Bun de tipar 21.IX.1976. Formatul 16/61×86. Hirtie
scris I A 61×86/36,72. Coli de tipar 11. Tirajul 7870
exemplare



c. 273 I. P. INFORMATIA
Str. Brezoianu nr. 23-25, București